

383

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

NAÏM, Léon

né le 14 Février 1927, à HAIFA (CAIFFA), ISRAËL

Présentée et soutenue publiquement le

“ LES SURRÉNALECTOMIES SUBTOTALES BILATÉRALES
DANS LE TRAITEMENT DES HYPERCORTICISMES
NON TUMORAUX ACQUIS DE L'ADULTE ”.

Président : Monsieur le Professeur Guy LAROCHE

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

NAÏM, Léon

né le 14 Février 1927, à HAIFA (CAIFFA), ISRAËL

Présentée et soutenue publiquement le

“ LES SURRÉNALECTOMIES SUBTOTALES BILATÉRALES
DANS LE TRAITEMENT DES HYPERTENSIONNEMENTS
NON TUMORAUX ACQUIS DE L'ADULTE ”.

Président : Monsieur le Professeur Guy LAROCHE

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

NAÏM, Léon

né le 14 Février 1927, à HAIFA (CAIFFA), ISRAËL

Présentée et soutenue publiquement le

“ LES SURRÉNALECTOMIES SUBTOTALES BILATÉRALES
DANS LE TRAITEMENT DES HYPERCORTICISMES
NON TUMORAUX ACQUIS DE L'ADULTE ”.

Président : Monsieur le Professeur Guy LAROCHE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547110_0025

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR :

Jean VERNE

PROFESSEURS :

ANATOMIE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
BACTERIOLOGIE
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE et AUX SPORTS
BIOLOGIE MEDICALE
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE
CARCINOLOGIE
CHIMIE MEDICALE

CLINIQUES CHIRURGICALES

CLINIQUE CHIRURGICALE REPARATRICE ET ORTHOPEDIQUE

CLINIQUE DE CARDIOLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE ET d'ORTHOPEDIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE
CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE
CLINIQUE DE PUERICULTURE
CLINIQUE DES MALADIES CUTANEEES ET SYPHILITIQUEES
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
CLINIQUES DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE

CLINIQUES MEDICALES

CLINIQUE MEDICALE D'HYDRO-CLIMATOLOGIE THERAPEUTIQUE
CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE

Hôtel-Dieu
Broussais
Salpêtrière
Cochin

Hôtel-Dieu
Bichat
Cochin
Broussais

MM. CORDIER (G.)
DELARUE (A.)
GASTINEL (P.)
CHAILLEY-BERT (P.)
VERNE (J.)
HUGUENIN (R.)
OBERLING (C.)
JAYLE
BROCQ (P.)
DE CAUDART D'ALLAINES (P.)
MONDOR (H.)
QUENU (J.)
MERLE D'AUBIGNE (R.)
DONZELOT (E.)
FEVRE (M.)
MONOD (R.)
BERNARD (E.)
PETIT-DUTAILLIS (D.)
LELONG (M.)
DEGOS (R.)
CHEVALIER (P.)
ALAJOUANINE (T.)
DEBRE (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
FUNCK-BRENTANO (P.)
BENARD (H.)
LAROCHÉ (G.)
MOREAU (R.)
DE GENNES (L.)

JUSTIN-BESANCON (L.)
PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)

CLINIQUE MEDICO-SOCIALE DU DIABETE SUCRE
et des MALADIES DE LA NUTRITION

Tarnier

CLINIQUE OBSTETRIQUES

Baudouin

Port-Royal

CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE

CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

CLINIQUE PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES PROBLEMES ALIMENTAIRES

(Chaire à titre personnel)

CLINIQUE PSYCHIATRIQUE INFANTILE

CLINIQUE RHUMATOLOGIQUE ET SOCIALE

CLINIQUE STOMATOLOGIQUE

CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE

CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE

CLINIQUE UROLOGIQUE

EMBRYOLOGIE

GENETIQUE

HISTOIRE DE LA MEDECINE ET DE LA CHIRURGIE

HISTOLOGIE

HYGIENE ET CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE

HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE

MEDECINE DU TRAVAIL

MEDECINE LEGALE

PARASITOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE MEDICALE

PATHOLOGIE CHIRURGICALE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE

PATHOLOGIE HUMORALE ET IMMUNOLOGIE EXPERIMENTALE

(Chaire à titre personnel)

PATHOLOGIE MEDICALE

PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE GENERALES

PEDIATRIE SOCIALE

PHARMACOLOGIE ET MATIERE MEDICALE

PHYSICO-CHIMIE MEDICALE (Chaire à titre personnel)

PHYSIOLOGIE

PHYSIQUE MEDICALE

RADIOLOGIE MEDICALE

TECHNIQUE CHIRURGICALE

THERAPEUTIQUE

BOULIN (R.)

LANTUEJOL (P.)

LEVY-SOLAL (E.)

LACOMME (M.)

VELTER (E.)

AUBIN (A.)

RICHEL (C.)

HEUYER (C.)

COSTE (F.)

DECHAUME (M.)

SENEQUE (J.)

LEMAIRE (A.)

FEY (B.)

CIROUD (A.)

LAMY (M.)

MOUQUIN (M.)

CHAMPY (C.)

CATHALA (J.)

JOANNON (C.)

DESOILLE (H.)

PIEDELIEVRE (R.)

GALLIARD (H.)

MENEGAUX (G.)

LAVIER (G.)

LENEGRE (J.)

MERKLEN (F.-P.)

BARIETY (M.)

GARCIN (J.)

MARIE (J.)

HAZARD (R.)

DOGNON (A.)

BINET (L.)

STROHL (A.)

DESGREZ (H.)

MOULONGUET (P.)

TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES ET AGREGES

ANATOMIE	MM. (DEBEYRE (J.)	DERMATO-SYPHILIGRAPHIE (DUPERRAT (F.)
	(DELMAS (A.)	HISTOLOGIE (BULLIARD (H.)
	Pr.s.ch.	(Pr.s.ch.
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	(N...	(COUJARD (R.)
	(GAUTHIER-VILLARS	(N...
	(Melle P. Pr.s.ch.	HYDROLOGIE (DEBRAY (C.)
	(BUSSET (F.)	HYGIENE (BOYER (J.)
	(COUYGOU (C.)	(DERARIS (M.)
BACTERIOLOGIE	(PASQUELLE (R.)	MEDECINE LEGALE et (DEROBERT (L.)
	(NEVOT (A.)	DU TRAVAIL (GAULTIER (M.)
BIOLOGIE MEDICALE	(BOURLIERE (F.)	(HADENGUE (A.)
CHIMIE MEDICALE	(ETTORI (J.)	NEUROCHIRURGIE (DAVID (M.)
	(Pr.s.ch.	NEUROLOGIE (SEZE (S. de)
	(JAYLE (M.F.)	OBSTETRIQUE (GRASSET (J.)

OBSTETRIQUE (Suite)	(MERGER (R.)	PATHOLOGIE MEDICALE	(PEQUIGNOT (H.)
	(MORIN (P.)	Suite	(PERRAULT (M.)
	(RAVINA (J.)		(RAMBERT (P.)
	(VARANCOT (J.)		(THIEFFRY (St.)
OPHTALMOLOGIE	(OFFRET (G.)		(TURIAF (J.)
	(DESVIGNES (P.)	PEDIATRIE	(LAPLANE (R.)
ORTHOPEDIE	(JUDET (R.)		(N...
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	(HALPHEN (E.)		
	(Pr.s.ch.	PHARMACOLOGIE	(LEVY Melle J.
	(AUBRY (M.)		(Pr.s.ch.
	(MADURO (R.)		(CHEYMOL (J.H.)
PARASITOLOGIE	(BRUMPT (L.)		(Pr.s.ch.
	(CHABAUD (A.)	PHYSIOLOGIE	(BARGETON (D.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	(ABOULKER (P.)		(Pr.s.ch.
	(BAUMANN (J.)		(PARROT (J.L.)
	(GOSSET (J.)	PHYSIQUE MEDICALE	(DJOURNO (A.)
	(HUGUIER (J.)		(Pr.s.ch.
	(LAURENCE (G.)		(COUGEROT (L.)
	(LEGER (L.)		
	(LORTAT-JACOB (J.)	PNEUMO-PHTISIOLOGIE	(KREIS (B.)
	(OLIVIER (Cl.)		
	(PADOVANI (P.)	PSYCHIATRIE	(BARUM (H.)
	(POILLEUX (M.)	PSYCHIATRIE INFANTILE	(MICHAUX (L.)
	(ROUX (M.)		
	(RUDLER (J.C.)	STOMATOLOGIE	(CERNEA (P.)
	(VERNE (J.M.)		(CHAPUT (Mme A.)
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE	(N...	THERAPEUTIQUE	(PERRAULT
PATHOLOGIE MEDICALE	(BERNARD (J.)		(chargé de
	(BOUDIN (G.)		(l'enseignement)
	(CASTAIGNE (P.)	UROLOGIE	(KUSS (R.)
	(CONTE (M.)		
	(DECOURT (J.)		
	(DOMART (A.)		
	(DREYFUS (Gilbert)		
	(FAUVERT (R.)		
	(HAMBURGER (J.)		
	(KOURILSKY (R.)		
	(LAMOTTE (M.)		
	(LAROCHE (C.)		
	(MILLIEZ (P.)		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE

DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique) GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale)
 LE LORIER (V.) (Obstétrique) VAUDESCAL (R.) (Obstétrique)



IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM. AMELINE (A.)		
<u>Clinique</u>		<u>Clinique obstétricale</u>	EGALLE (G.)
<u>Chirurgicale</u>	PATEL (J.)	<u>Clinique ophtalmologique</u>	RENARD (G.)
	SICARD (A.)		
<u>Clinique</u>	BROUET (G.)	<u>Clinique urologique</u>	COUVELAIRE (R.)
<u>Médicale</u>	CACHERA (R.)		
	HAGUENEAU (M.)		
	Pr.s.ch.		
	MARCHAL (G.)		
	SOULIE (E.)		

Secrétaire Général de la Faculté

MM. MOREL (J.)

Secrétaire

Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur chargé de la direction

Docteur HAHN (A.)

Conservateur

Melle GOICHON

Bibliothécaires

Melles DUMAITRE (P.) LE NOIR (G.)

METIN (P.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Humble témoignage de ma profonde
affection filiale et de ma
reconnaissance pour tous les sa -
crifices qu'ils ont faits
pour moi

A MES FRERES,

MEIS ET AMICIS

JE DEDIE CETTE THESE,

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Guy L A R O C H E

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôpital B I C H A T,

Officier de la Légion d'Honneur,

QUI NOUS A FAIT LE GRAND HONNEUR
D'ACCEPETER LA PRESIDENCE
DE NOTRE THESE,

EN TEMOIGNAGE DE RESPECTUEUSE
RECONNAISSANCE ET DE VIVE
ADMIRATION.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ Jacques D E C O U R T

Médecin des Hôpitaux de PARIS,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a inspiré cette thèse et a mis
à notre disposition la collaboration
de son service,

EN TEMOIGNAGE DE NOTRE PROFONDE RECONNAISSANCE.

A Monsieur le Docteur Jean-Paul M I C H A R D

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS,

Médecin Assistant de l'Hôpital de LA PITIE,

Dont les conseils éclairés nous ont grandement
facilité l'élaboration de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre profonde gratitude.

A MES MAITRES,

Professeurs aux Facultés de Médecine

de MONTPELLIER et de PARIS

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
① Généralités sur l'hypercorticisme surrénal	7
② Rappel clinique et biologique des signes et de l'évolution du Syndrome de CUSHING.	9
③ Eléments de diagnostic entre l'origine hypophysaire ou primitivement cortico-surrénal du Syndrome de CUSHING	17
△ Recherche d'une tumeur hypophysaire	17
△ Recherche d'une tumeur surrénale	17
△ Indications tirées de la clinique et du laboratoire	18
④ La place qu'occupe actuellement la surrénalectomie sub- totale bilatérale parmi les diverses tentatives thérapeutiques du Syndrome de CUSHING.	21
△ Traitements dirigés contre l'hypophyse	21
△ Traitements dirigés contre les surrénales	23
⑤ Les indications de la surrénalectomie subtotale bilatérale dans les hypercorticismes non tumoraux.	25
⑥ Le procédé chirurgical à suivre dans les surrénalectomies subtotales bilatérales	29

⑦	L'importance de la lombotomie exploratrice du point de vue diagnostique et thérapeutique de l'hyperplasie surrénale acquise.	35
⑧	La technique chirurgicale proprement dite dans les surrénalectomies subtotaux bilatérales.	37
⑨	Préparations pré-opératoires et soins post-opératoires :	
△ A	Les préparations pré-opératoires	41
△ B	Les soins post-opératoires	42
⑩	Incidents et Accidents après la surrénalectomie subtotale bilatérale :	45
△ A	Incidents et Accidents immédiats :	45
	- La mortalité post-opératoire immédiate et le choc post-opératoire	45
△ B	Accidents tardifs :	
①	La mortalité post-opératoire tardive	47
②	Le développement d'un syndrome d'insuffisance surrénale	48
③	La réaction post-opératoire tardive	50
④	Les accidents hypoglycémiques	51
⑤	La mélanodermie post-opératoire	52
⑪	Les résultats de la surrénalectomie subtotale bilatérale	
△ A	Rémissions et récurrences	53
△ B	Modifications cliniques et biologiques consécutives à l'intervention :	55
①	L'obésité - Le faciès - L'amyotrophie	55

②	Le virilisme et l'hypertrichose.....	56
③	L'ostéoporose.....	57
④	L'hypertension artérielle.....	58
⑤	Troubles des règles et grossesses ultérieures.....	59
⑥	Les troubles psychiques.....	60
⑦	Les perturbations de la glycorégulation.....	60
⑧	Les troubles métaboliques.....	61
⑨	Les troubles de l'excrétion des stéroïdes urinaires.....	62
⑫	Observations cliniques :	
△A	Cinq observations du Service du Prof. DECOURT à LA PITIE (PARIS).....	65
△B	Quelques observations de la littérature médicale.....	91
△C	Résumé de 50 observations de la MAYO CLINIC (U.S.A.) entre 1945 et 1952.....	102
	CONCLUSIONS.....	106
	BIBLIOGRAPHIE.....	109

INTRODUCTION

La surrénalectomie subtotale bilatérale a fait ses preuves comme nouvelle méthode de traitement des Syndromes d'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale. Cette méthode sera surtout réservée au traitement du Syndrome de CUSHING, résultant d'une hyperplasie simple de la cortico-surrénale, en l'absence de toute tumeur.

Notons que les expériences sur le traitement chirurgical de la Maladie de CUSHING, dont les premières remontent à 1945 (SPRAGUE et Collaborateurs à la Mayo-Clinic (76, 79), sont très semblables aux premières expériences de traitement chirurgical de la Maladie de BASEDOW. Dans les deux cas, le malade présente un hyperfonctionnement d'une de ses glandes à sécrétion interne. La déduction pratique était la même : une réduction de la masse de tissu glandulaire hypersecrétant, sans tenir compte de la cause réelle de cet hyperfonctionnement, doit apporter une rémission de la maladie. La thyroïdectomie subtotale a pu apporter des rémissions dans le syndrome d'hyperthyroïdisme, mais comme dans le traitement chirurgical de la maladie de BASEDOW, l'expérience des surrénalectomies subtotales bilatérales dans le Syndrome de CUSHING, a montré qu'il faut éviter une resection trop large du tissu glandulaire, car des syndromes d'hypofonctionnement peuvent se développer secondairement. D'où la nécessité de laisser en place un fragment glandulaire avec une vascularisation suffisante. Inversement, ce moignon peut secondairement être à l'origine d'une nouvelle hyperplasie, qui vient bientôt s'affirmer sous forme d'une rechute d'hypercorticisme.

Depuis les premières expériences de 1945, une meilleure connaissance de la physiologie des stéroïdes surrénaux, une amélioration des soins pré et post-opératoires, ainsi qu'une expérience accrue dans la pratique de la surrénalectomie subtotale bilatérale, ont largement amélioré les résultats et diminué les risques opératoires.

+

+ +

Au cours de cet exposé, nous analyserons les divers faits provenant d'une part des travaux publiés, et, d'autre part, d'observations recueillies dans le service de Monsieur le Professeur DECOURT. Successivement, nous parlerons de la Maladie de CUSHING vraie, d'origine hypophysaire; nous passerons en revue toutes les tentatives thérapeutiques qui ont été pratiquées jusqu'à ce jour, en insistant sur les avantages de la surrénalectomie subtotale bilatérale; nous présenterons les indications de cette intervention; nous discuterons du procédé chirurgical à adopter, ainsi que des soins pré et post-opératoires, qu'il faut instituer; nous commenterons enfin les résultats favorables de cette méthode à la lumière des observations cliniques recueillies à LA PITIE (au service du Professeur DECOURT) et des observations étrangères (aux Etats-Unis d'Amérique, en particulier).

CHAPITRE I

GENERALITES SUR L'HYPERCORTICISME SURRENAL

L'hyperactivité cortico-surrénale réalise des syndromes différents selon que l'hypersecrétion porte ou prédomine sur tel ou tel groupe d'hormones de la cortico-surrénale.

En pratique, on peut distinguer deux grands syndromes :

(a) Le syndrome surréno-génital,

lié à une production excessive des hormones à action génitale, essentiellement des hormones androgènes.

(b) Le syndrome de CUSHING,

qui comporte un hypercorticisme global, mais dont les principales caractéristiques sont liées à la surproduction de l'hormone pro-tido-glucidique.

Ce dernier syndrome peut être lié à une tumeur de la cortico-surrénale. Mais, plus fréquemment encore, il peut être la conséquence d'une production excessive de cortico-stimuline par l'hypophyse antérieure, entraînant secondairement une hyperactivité surrénale avec une hyperplasie bilatérale. Les publications récentes de la Mayo-Clinic (SPRAGUE et collaborateurs (79) montrent avec évidence que le Syndrome de CUSHING est dû, dans cinq cas sur six, à une hyperplasie bilatérale de la cortico-surrénale, alors que seulement une fois sur six, on retrouve une tumeur de cette glande. De même, les statistiques de la Cleveland Clinic (U.S.A.) font état d'une hyperplasie bilatérale dans trois cas sur quatre (75); alors que WILKINS trouve 4 hyperplasies et une seule tumeur sur 5 cas (99).

La surrénalectomie subtotale bilatérale ne s'adresse qu'à cette éventualité étiologique d'hyperplasie surrénale bilatérale acquise.

A l'inverse, le syndrome surréno-génital, dont la cause réside le plus souvent dans une hyperplasie congénitale des surrénales, représente actuellement la meilleure indication d'un traitement par la cortisone.

Schématiquement, ce syndrome réalise dans le sexe féminin une virilisation qui est capable de transformer complètement la morphologie, allant jusqu'au pseudo-hermaphroditisme. Chez l'homme, se produit une exacerbation des caractères sexuels secondaires, qui, chez le jeune garçon, aboutit au tableau de la pseudo-puberté précoce (96). Dans les deux sexes, l'augmentation souvent considérable des 17 ceto-stéroïdes urinaires est témoin de l'hypersecrétion des androgènes.

Les travaux récents de WILKINS (88) et de J.DECOURT (23) et de leurs collaborateurs, montrent avec évidence que les syndromes d'hypercorticisme virilisant dûs à une hyperplasie congénitale de la surrénale sont une excellente indication de la thérapeutique par la cortisone seule, dont la posologie sera définie en fonction des données cliniques et des dosages fréquemment renouvelés des 17 ceto-stéroïdes urinaires, des 3 α stéroïdes, et du prégnandiol (52).

RAPPEL CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES SIGNES ET DE L'EVOLUTION
DU SYNDROME DE CUSHING

Comme nous l'avons dit plus haut, le même Syndrome de CUSHING peut être réalisé par une tumeur cortico-surrénale primitive, ou par une hyperplasie bilatérale de la glande, que l'on peut attribuer à une hypersecrétion d'adréno-cortico-trophine hypophysaire (A.C.T.H.). Mais ce n'est qu'à cette dernière éventualité qu'il convient de réserver, historiquement et à proprement parler, la dénomination de Maladie de CUSHING.

La genèse de cette maladie reste, à vrai dire, fort obscure. Cependant, on la voit survenir, avec fréquence, à l'occasion d'une des phases physiologiques de grande activité hypophysaire : la période post-pubertaire et la gravidité. Ce rôle des gestations explique, sans doute, la plus grande fréquence de la maladie chez la femme jeune : deux fois sur trois d'après les statistiques américaines (SPRAGUE (57); POUTASSE (74)); cinq fois sur six cas dans la statistique du Professeur DECOURT et ses collaborateurs (20).

L'individualisation clinique de ce syndrome, lorsqu'il est complet, repose essentiellement sur l'association des symptômes suivants :

- 1.- Une obésité particulière, qui se caractérise moins par son importance que par sa localisation élective à la face, au cou et au tronc, alors que les membres sont plus ou moins respectés;
- 2.- Une atrophie musculaire, en partie masquée par l'adipose, mais généralement appréciable dans les segments distaux des membres.

- 3.- une erythrose des téguments et surtout de la face, qui est indépendante d'une polyglobulie; à vrai dire exceptionnelle;
- 4.- Des vergetures pourpres, localisées surtout à l'abdomen, aux flancs, à la racine des cuisses mais pouvant s'étendre au thorax et aux épaules;
- 5.- Une hypertrichose très frappante chez la femme associée à de l'acné, et pouvant faire place, chez l'homme, à une régression des caractères sexuels secondaires;
- 6.- Des troubles génitaux, caractérisés chez la femme par une aménorrhée, précédée parfois de ménorragies; chez l'homme, par une impuissance sexuelle;
- 7.- Une hypertension artérielle, portant surtout sur la minima, et quelquefois accompagnée de signes de fragilité vasculaire (purpura, ecchymoses, etc.)
- 8.- Une ostéoporose douloureuse, affectant principalement la colonne vertébrale;
- 9.- Des troubles de la glycorégulation : hyperglycémie avec augmentation de l'aire du triangle d'hyperglycémie provoquée, ou diabète vrai avec glycosurie plus ou moins importante;
- 10.- Des troubles psychiques, avec une dépression mentale, pouvant s'accompagner d'une déphalée indépendante de l'hypertension, ainsi que de douleurs abdominales, radiculaires, musculaires, articulaires et même oculaires (2).

A cela s'ajoutent les signes biologiques et biochimiques :

- 1.- Le métabolisme basal se montre généralement normal, ou voisin de la normale (J.DECOURT (20));
- 2.- Les troubles de la glyco-régulation restent généralement discrets. Il s'agit rarement d'un véritable diabète. En général, c'est la tolérance au glucose qui est anormale.
- 3.- Le métabolisme des lipides est parfois troublé. Une élévation modérée du cholestérol a été signalée (J.DECOURT (16)).

- 4.- Le métabolisme des protides présente rarement un bilan azoté négatif, contrairement à ce que l'on pourrait croire.
- 5.- L'équilibre phospho-calcique n'est pas perturbé en général.
- 6.- En revanche, l'équilibre hydro-électrolytique est souvent discrètement perturbé.
 - On trouve une inversion du rapport nyctéméral de l'élimination hydro-chlorurée (J.DECOURT (18)); l'élimination de l'eau est plutôt supérieure à la normale en position couchée, alors qu'elle se trouve notablement réduite en position debout.
 - Les dosages des électrolytes plasmatiques montrent une formule particulière, caractérisée par : l'augmentation du sodium, la diminution du chlore et du potassium, avec une élévation de la réserve alcaline (SOFFER; CAHILL (12); KEPLER, SPRAGUE et collab. (57)).
- 7.- La formule sanguine est légèrement modifiée. La polyglobulie modérée (6.000.000 à 6.500.000) est très rare. Par contre, on trouve souvent une légère hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, ainsi qu'une lymphopénie et eosinophilopénie. La numération des eosinophiles au mm³ est à un taux voisin de 0.
- 8.- Les dosages des stéroïdes urinaires montrent, en principe, une augmentation modérée des métabolites issus des androgènes (17 ceto-stéroïdes) et une augmentation, en règle plus massive des corticoïdes (11-oxystéroïdes).

Lorsqu'on trouve cette symptomatologie au complet, il s'agit généralement d'une forme sévère, à évolution rapide. Mais le tableau clinique peut être moins complet, surtout dans les formes récentes. Les résultats des examens biologiques concordent alors avec la séméiologie pour individualiser des hypercorticismes dissociés. De même, en présence de formes à évolution lente, la thérapeutique peut entraver la marche du syndrome et le laisser incomplet.

C'est ainsi qu'on peut décrire des formes dissociées de la maladie, avec une prédominance de l'hypertension ou du virilisme, au début; l'ostéoporose et le diabète, en particulier, peuvent ne se manifester que de façon tardive.

Par ailleurs, lorsque le syndrome de CUSHING est électivement lié à un excès d'hormone glucido-protidique, il peut présenter quelques nuances :

- faible développement des masses musculaires;
- hirsutisme léger;
- minceur de la peau, intensité des vergetures;
- retard dans la soudure des cartilages des conjuguaison.

Néanmoins, la maladie peut être reconnue en dépit d'une symptomatologie incomplète, par l'association d'un certain nombre de symptômes cliniques et biologiques. Il faut bien connaître ces formes dissociées incomplètes, afin de pouvoir exercer sur elles une action thérapeutique efficace, sans les laisser se compléter. C'est également, alors que l'exploration biologique présente tout son intérêt pratique, en même temps qu'elle confirme le rôle de l'hypercorticisme.

Dans nos observations :

- Le cas de Mme GOB... (Obs.N°1) ne comportait d'abord ni hypertension artérielle, ni ostéoporose appréciable, ni troubles de la glyco-régulation. La symptomatologie clinique se réduisait à l'aménorrhée, à l'obésité, au faciès arrondi, si particulier, à l'érythrose intense, à l'hypertrichose, à l'acné, aux vergetures pourpres, d'ailleurs modérées.

Sur ces seuls éléments cliniques, le diagnostic était très suspect. L'augmentation considérable des 17 ceto-stéroïdes et des corticoïdes urinaires a eu une valeur décisive au point de vue diagnostic et thérapeutique..

- Chez Mme COZ... (Observation N° 2), l'association de l'adipose facio-cervicale, de l'érythrose très intense, des vergetures pourpres, de l'acné, de l'hypertrichose, de l'aménorrhée, de l'atrophie musculaire et de l'hypertension artérielle, fournit un ensemble très caractéristique. Le dosage des stéroïdes urinaires confirme le diagnostic, en montrant l'augmentation simultanée des métabolites dérivés des androgènes, et plus encore, des glyco-stéroïdes.

- Melle GAR... (Obs. N° 3) entre dans le service du Professeur DECOURT pour une hypertension artérielle découverte fortuitement à l'occasion d'une appendectomie. L'examen clinique met en évidence un morphogramme très androïde, une obésité légère, de petites vergetures, ainsi qu'une hypertrichose très marquée. Toutefois, ce n'est que les examens para-cliniques qui ont pu poser définitivement le diagnostic en révélant un taux élevé des stéroïdes urinaires, ainsi qu'une perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique.

- Chez Melle HUL... (Obs. N° 4), le début a été marqué par un engraissement rapide de 15 kgs, une hypertension artérielle, dont le maxima passa de 14 à 20 en deux ans, et des troubles des règles.

- Chez Melle BOU... (Obser. N° 5), la maladie est essentiellement caractérisée par une obésité importante, une hypertrichose très marquée et des troubles mentaux.

Nous donnons sur le tableau de la page suivante les résultats biologiques relevés dans nos observations au début de la maladie.

+

+ +

	TAUX NORMAL	1) Mme GOB	2) Mme COZ	3) Melle GAR	4) Melle HUL	5) Melle BOU
to-stérof- otoux	8 à 10 mg/ 24 heures	34.5	14.4	22.4	24	21.2
.13	9 à 13 mg/ 24 heures	22.5	23.5	34.2	-	13.2
.11	7 à 14 mg/ 24 h.	-	15.8	16.9	-	-
coïdes (NALL)	8 à 12 mg/ 24 h.	-	16.5	22.4	17.5	-
ouline	0 à 20 %/ 24 h.	40	7	-	-	-
lsté - des	15 à 50 %/ 24 h.	130	30	-	-	-
inine	0.8 à 2 gr/ 24 h.	1.16	0.78	1.65	1.36	2.8
asm.	3.35 gr.o/oo	3.43	3.6	3.2	3.65	-
asm.	0.200g o/oo	0.180	0.200	0.162	0.177	-
lob,	1.80 o/oo	1.73	2.3	1.91	2.20	-
asm.	3.60g o/oo	3.36	3.5	3.58	3.90	-
ort glob. bl.	0.50	0.51	0.65	0.53	0.56	-

Par ailleurs, il faut reconnaître également la variabilité extrême de l'évolution de certaines formes dissociées de la maladie, en particulier celles des obésités hypercortico-surrénales non tumorales (KLOTZ (56) et J.DECOURT (19)). En effet, s'il est des formes transitoires, regressives, de très bon pronostic, il en est, au contraire, de graves, progressives, évoluant vers des complications sérieuses. Il en est, enfin, qui regressent, mais laissant derrière elles un syndrome résiduel.

1.- Les formes d'évolution transitoire :

Cette évolution s'observe plus particulièrement dans les formes à début alimentaire ou à début pubertaire. Elles sont parfois susceptibles d'amélioration rapide par un traitement bien conduit, dans lequel le régime tient une large place. Tout se passe comme si le syndrome cushingoïde était ici réversible, l'inondation hormonale pubertaire n'ayant pas causé de lésions indélébiles.

2.- Les formes à évolution progressive :

Ayant débuté de la même manière, souvent à la puberté, ces formes, à l'opposé des formes transitoires, vont en s'accroissant pour finalement se compliquer, à bas bruit, d'un diabète grave ou d'une hypertension artérielle pléthorique évolutive.

C'est dans ces formes que, parfois, la radiothérapie hypophysaire (DECOURT (19) et souvent la surrénalectomie subtotale bilatérale (KLOTZ (56)), amènent une rémission spectaculaire. C'est à ce propos également que KLOTZ rapporte l'observation (Voir Observ.III à la fin) d'une femme de 51 ans, mépauposée, présentant une obésité, un diabète, une hypertension artérielle, un aspect para-cushingnoïde et des chiffres élevés des 17 ceto-stéroïdes et des 11 oxystéroïdes. La progressivité grave de l'évolution a nécessité une surrénalectomie subtotale.

3.- Les formes à évolution régressive :

Entre les formes progressives graves et les formes transitoires, qui guérissent totalement, il y a place pour toute une série de formes regressives, certes, mais laissant derrière elles un syndrome résiduel, sous la forme d'une grave complication, tel un diabète ou une obésité ("Obésités meta-surrénaliennes").

Au même titre que les formes incomplètes, la connaissance de ces formes à évolution variable, permettra, en général, d'appliquer le plus vite possible, une thérapeutique efficace, ainsi que de poser l'indication de la surrenalectomie subtotale bilatérale lorsque le cas s'avère grave.

ELEMENTS DE DIAGNOSTIC
ENTRE L'ORIGINE HYPOPHYSAIRE
OU PRIMITIVEMENT CORTICO-SURRENALE
DU SYNDROME DE CUSHING

Le Syndrome de CUSHING étant reconnu, à la fois par la clinique et les examens biologiques, il reste encore à préciser s'il est primitivement d'origine surrénalienne (lié alors le plus souvent à une tumeur unilatérale) ou s'il a pour point de départ une hypersecrétion d'adréno-cortico-trophine hypophysaire (l'hypercorticisme dépendant, dans ce cas, d'une hyperplasie acquise et bilatérale de la cortico-surrénale).

Cette distinction a un intérêt pratique majeur afin d'opposer une thérapeutique efficace à l'origine de ce syndrome.

A.- Recherche d'une tumeur hypophysaire :

On sait que l'absence de tout signe radiologique ou oculaire de tumeur hypophysaire est de règle dans la maladie de CUSHING, proprement dite, bien que l'hypercorticisme y semble secondaire à une hypersecrétion d'A.C.T.H. Toutefois, si l'absence de signes certains de localisation hypophysaire doit faire rejeter toute tentative d'exploration chirurgicale intra-crânienne, elle ne permet pas pour autant d'éliminer le point de départ hypophysaire de la maladie. On a pu voir, en pareil cas, la roentgenthérapie hypophysaire fournir d'excellents résultats (J.DECOURT).

B.- Recherche d'une tumeur surrénale :

Dans la majorité des cas, tout signe de tumeur hypophysaire étant absent, il convient de rechercher attentivement l'existence possible d'une tumeur surrénale.

En effet, l'exploration radiologique des surrénales s'impose dans tous les cas, non pour déceler une hyperplasie simple (où la réponse est presque toujours négative), mais pour délimiter la présence d'une tumeur d'un certain volume, quoiqu'on puisse méconnaître une tumeur de petit volume. Néanmoins, ces examens radiologiques peuvent avoir une valeur de présomption dans certains cas. C'est ainsi que la radiographie simple peut montrer parfois la présence de quelques calcifications.

L'urographie intraveineuse peut mettre en évidence l'abaissement du rein par une tumeur surrénale. L'insufflation d'air autour du rein, le pneumo-retro-péritoine (de GENNES) permet de voir les tumeurs d'un certain volume, surtout avec l'aide de la tomographie. Enfin, l'artériographie intra-aortique peut révéler l'écartement des branches de l'artère surrénale, ainsi qu'une augmentation du débit. Mais la radio peut être d'interprétation délicate, surtout lorsqu'elle montre de grosses surrénales. Elle peut également laisser échapper une tumeur de petit volume.

C.- Indications tirées de la clinique et du laboratoire :

D'autre part, les données de la clinique et du laboratoire ne peuvent fournir que des présomptions, qui s'ajoutent simplement aux données radiologiques, lorsque celles-ci restent elles-mêmes douteuses. Certains éléments pourraient, cependant, orienter en faveur de l'une ou de l'autre origine et guider ainsi le premier geste thérapeutique vers la radiothérapie de l'hypophyse ou vers la lombotomie exploratrice.

La maladie de CUSHING, d'origine hypophysaire, ne réalise habituellement pas un syndrome de virilisation aussi complet que certaines tumeurs cortico-surrénales. L'hypertrichose y reste souvent modérée, réalisant notamment, à la face, un abondant duvet plutôt qu'une véritable barbe (C'est le cas de Mme COZ... - Observ.N°2). Lorsqu'ils apparaissent sur le corps, les poils sont généralement assez fins. Les traits du visage acquièrent rarement une dureté vraiment masculine. La voix se modifie peu. Et surtout, on n'observe généralement pas l'hypertrophie du clitoris et des glandes génitales. L'expérimentation montre, d'ailleurs, que l'injection d'adréno-cortico-trophine hypophysaire provoque avant tout la sécrétion des 11-oxy-stéroïdes de la cortico-surrénale, et, moins intensément, celle des 17 cétostéroïdes. (J.DECOURT (16)).

De fait, les syndromes de CUSHING, dont l'origine hypophysaire peut être démontrée, se caractérisent surtout par l'importance des troubles métaboliques; le taux

urinaire des 17-cétostéroïdes s'y montre rarement très élevé, ne dépassant guère 15 à 25 mg/24 heures. Au contraire, des chiffres très élevés de 17-cétostéroïdes plaident nettement en faveur d'une tumeur cortico-surrénale. Un taux supérieur à 50 mg doit même faire suspecter une tumeur maligne (BERNARD et RAMBERT (7)). Par contre, il faut savoir qu'un chiffre bas de 17 cétostéroïdes peut s'observer dans certaines tumeurs, même malignes, avant qu'elles prennent un développement considérable (FORBES et ALBRIGHT (28)).

A côté de l'augmentation globale des 17-cétostéroïdes totaux, il semble plus intéressant encore de considérer l'ensemble des dosages des stéroïdes et, en particulier, le fractionnement des 17-ceto-stéroïdes (JAYLE et collab.(50)).

L'augmentation de la fraction C serait en faveur d'une hyperplasie simple, tandis qu'en cas d'une tumeur, c'est la fraction B qui sera augmentée. De même, l'analyse chromatographique des fractions des 17-cétostéroïdes urinaires présente une élévation des sommets IV et V dans l'hyperplasie simple et une élévation des sommets II et III en cas de tumeur (DEVIS (25)).

L'administration d'A.C.T.H. par des perfusions intra-veineuses quotidiennes répétées peut être d'une certaine aide, car elle met seule en évidence le potentiel sécrétoire réel de la glande (ALBEAUX-FERNET (97)), d'autant plus grand que la surface de la glande hyperplasique est plus étendue (DECOURT).

Chez le sujet normal, le taux initial des stéroïdes et des corticoïdes urinaires se voit augmenté de 50 % environ, en même temps qu'il y a une élévation parallèle des trois fractions des 17 ceto-stéroïdes. Lorsqu'il s'agit d'une hyperplasie surrénalienne, le taux initial des corticoïdes et des 17 ceto-stéroïdes est triplé. Comme la fraction C est toujours la plus élevée au départ, en cas d'hyperplasie simple de la glande, elle atteindra des taux très élevés en cours de perfusion, alors que les fractions A et B, habituellement moins augmentées, bien que triplées sous l'A.C.T.H., resteront bas.

FRANCK attache une valeur diagnostique au dosage de la folliculine urinaire. Dans quatre cas de cancer cortico-surrénalien, il a constaté une excrétion de 1.000 à 10.000 Unités par 24 heures, alors que ce signe faisait défaut dans 15 cas de maladie de CUSHING sans tumeur. Il ne semble pourtant pas que ce symptôme biologique ait une valeur absolue. Son absence, en tous cas, ne doit pas, à elle seule, faire écarter la possibilité d'une tumeur surrénalienne (DECOURT (16)).

Récemment, WILKINS (89), MIGEON (30), JAILER (47), DECOURT (22) et leurs collaborateurs ont utilisé la propriété cortico-atrophiante que possède la cortisone, pour différencier entre la nature bénigne ou maligne des divers états d'hypercorticisme, en particulier en cas d'hyperplasie congénitale. L'administration intra-musculaire de 25 à 100 mg de cortisone par jour, et pendant 15 jours, fait baisser le taux des 17-ceto-stéroïdes urinaires, lorsque le point de départ du syndrome est hypophysaire; tandis que le taux reste inchangé en cas d'une tumeur surrénalienne.

L'épreuve de la cortisone a été pratiquée chez deux de nos malades :

- Melle GAR... (Observ.N°3) a été soumise à un traitement par la cortisone; 100 mg par jour pendant les sept premiers jours, et puis 50 mg par jour pendant les sept jours suivants. Aussitôt, le taux des 17-ceto-stéroïdes urinaire tomba de 14.5 mg à 7.8 mg/24 h.
- En revanche, chez Mme GOB... (Observ.1), le taux des 17 ceto-stéroïdes reste inchangé après une administration de 100 mg de cortisone par jour, pendant 13 jours. Seule, la fraction G.C.6, de nature indéterminée, a subi un fléchissement notable.

Devant la valeur présomptive de ces données, en cas de doute, et surtout si le Syndrome de CUSHING paraît évoluer rapidement, on ne doit pas hésiter à pratiquer une double lombotomie exploratrice. L'exploration unilatérale peut être déjà significative, car si elle révèle une surrénale hyperplasiée, non tumorale, il s'agit très probablement d'une maladie de CUSHING vraie, à point de départ hypophysaire, avec une seconde surrénale également hyperplasiée. Si l'on trouve, au contraire, une surrénale atrophiee, on peut penser qu'il existe une tumeur du côté opposé.

CHAPITRE IV

LA PLACE QU'OCCUPE ACTUELLEMENT
LA SURRENALECTOMIE SUBTOTALE BILATERALE
DANS LES DIVERSES TENTATIVES THERAPEUTIQUES
DU SYNDROME DE CUSHING

Le traitement de l'hyperplasie cortico-surrénale acquise offre bien des difficultés, car on est amené à le diriger selon le cas, contre l'hypophyse ou contre les surrénales, ce qui fait l'objet de notre travail.

4.- Traitements dirigés contre l'hypophyse :

En l'absence de signes nets de tumeur hypophysaire, on recourt d'emblée à la roentgenthérapie de l'hypophyse. Le traitement exige d'ordinaire des séries répétées, totalisant au moins 5.000 r (KLOTZ (56)), avec des arrêts intercalaires de 2, 3, puis 4 mois. Du moment que les adénomes hypophysaires, ou les hyperplasies pathologiques de la glande offrent une sensibilité aux rayons X plus grande que les cellules saines, le résultat thérapeutique recherché peut être obtenu sans créer de syndrome d'insuffisance hypophysaire.

Les résultats obtenus sont fort variables d'un cas à l'autre, mais dans l'ensemble, on peut dire que la Roentgenthérapie de la région hypophysaire ne fournit que des résultats inconstants et souvent incomplets. Dans les cas les plus favorables, on a pu obtenir une régression complète du syndrome. LUFT obtient ainsi quatre rémissions plus ou moins complètes sur sept cas traités (68), tandis qu'une statistique fournie par SOSSMAN, en 1949, montre seulement neuf guérisons sur quarante-deux cas traités.

Dans une publication récente, de J.DECOURT et collab. (20), les résultats furent remarquables. L'observation est d'autant plus intéressante qu'elle a comporté une exploration chirurgicale des deux surrénales et l'examen histologique de l'une d'elles (hyperplasie simple). La malade, (Mlle SYC...), âgée de 17 ans, présentait une obésité avec érythrose et vergetures, une hypertrichose importante, une hypertension à 20/14,

une élimination des 17 ceto-stéroïdes de 20 à 27 mg/24 heures. L'ablation d'une surrénale, d'ailleurs peu hypertrophiée, et une splanchn ectomie, pratiquée de l'autre côté, où la surrénale paraissait macroscopiquement normale, n'amenèrent pas de modifications cliniques considérables. L'hypertension, notamment, se maintenant à 18/13, le taux des 17 ceto-stéroïdes à 27 mg. Une seule série de radiothérapie, totalisant 7.200 r. amena la guérison complète de tous les symptômes, y compris l'hypertrichose et l'hypertension artérielle. Toutefois, malgré le conseil du Prof. DECOURT, la malade refusa toute nouvelle application des rayons X. Deux ans plus tard, sa tension artérielle se maintenait à 13/8, la menstruation étant parfaite, et l'élimination urinaire des 17-c.s. ne dépassait pas 6,3 mg/24 h.

Plus souvent, l'amélioration obtenue n'est que partielle. On observe, par exemple, le retour des règles, une amélioration de la glycorégulation, mais l'obésité, l'hypertension et l'hypertrichose persistent. Ailleurs, l'aménorrhée persiste alors que l'obésité se réduit partiellement, que l'hypertrichose diminue et que l'hypertension artérielle cède. Parfois, sans amélioration nette des symptômes, il semble au moins que la maladie marque un temps d'arrêt et cesse d'évoluer. C'est le cas d'une observation de KUPPERMAN, BERNSTEIN, FORBES et ALBRIGHT (59), à propos d'un syndrome de CUSHING typique observé chez une jeune fille de 11 ans. A l'âge de 13 ans, la Roentgenthérapie hypophysaire, bien menée, n'aboutit qu'à une rémission partielle, tandis qu'après une hémisurrénalectomie bilatérale, à 17 ans, il y avait une rémission complète (Voir Observ. N° I à la fin).

Il n'est pas rare enfin que la Roentgenthérapie hypophysaire, même appliquée longtemps, se montre à peu près inefficace. C'est le cas de Mme GOB... (Observ. N° 1), où, après une série d'irradiations totalisant 13.900 r., les règles se sont rétablies, les taux de Cl et Na sanguins sont revenus à la normale; mais l'obésité n'a pas regressé et après un fléchissement passager, les stéroïdes urinaires ont retrouvé leurs taux antérieurs. On doit alors diriger le traitement vers les surrénales. Il semble probable, toutefois, que certaines maladies de CUSHING à point de départ réellement hypophysaire, puissent se montrer insensibles à la Roentgenthérapie hypophysaire, parce que les lésions surrénales secondaires sont devenues irréversibles et continuent d'évoluer pour leur propre compte (J. DECOURT (17)).

L'ablation chirurgicale de l'hypophyse serait, sans doute, plus efficace (66). Toutefois, elle est réservée jusqu'à présent aux cas exceptionnels de tumeurs suffisamment volumineuses pour déformer la selle turcique, ou comprimer le chiasma optique. L'avenir dira si, en présence de formes particulièrement sévères, l'ablation totale d'une hypophyse, même non tumorale, pourrait être envisagée, la maladie de CUSHING comportant, dans l'ensemble, un pronostic plus sombre que le panhypopituitarisme; celui-ci pouvant être facilement compensé par une hormonothérapie adéquate.

Tout récemment, ARNER, LUFT et leurs collab. (5) ont obtenu un succès remarquable par une électro-coagulation de l'hypophyse effectuée en deux temps. Fait intéressant d'amélioration clinique comprenant la disparition d'une hypertension artérielle, tandis que l'hypophyse ne paraissait pas avoir été complètement détruite, puisque la malade vit reparaître ses règles et mena à terme une grossesse par la suite.

B.- Traitements dirigés contre les surrénales :

La Roentgenthérapie dirigée contre les surrénales a pu fournir quelques succès mais presque toujours après des irradiations préalables de l'hypophyses (CUSHING; LAWRENCE; JAMIN; H.BENARD).

Elle semble donc devoir céder le pas aux surrénalectomies partielles, d'autant plus que l'exploration chirurgicale des deux surrénales s'avère souvent nécessaire, à la recherche d'une tumeur possible.

L'ablation d'une seule surrénale est le plus souvent inopérante; après une amélioration fugace, due à l'atténuation temporaire de l'hypercorticisme, celui-ci reprend son évolution aux dépens de la surrénale restante. C'est le cas d'une observation récente publiée par J.DECOURT et collab. (20) que nous avons mentionnée au début de ce chapitre.

En revanche, chez Melle HUL... (Observ.N°4), il y a eu une rémission complète de la maladie, après la seule surrénalectomie subtotale unilatérale.

C'est donc à la resection extensive bilatérale du tissu surrénalien hypersecrétant qu'il faut recourir en cas d'hyperplasie surrénale acquise après l'échec de la Roentgenthérapie hypophysaire. C'est le cas de Mme GOB... (Observ.N°1) où après ^{de} la radiothérapie hypophysaire intense se soit montrée inefficace, on a préféré recourir à la surrénalectomie partielle bilatérale...

Toutefois, il ne faut pas que cette resection soit trop extensive pour provoquer un syndrome secondaire d'insuffisance surrénale, ni trop peu extensive pour éviter la reprise des accidents à partir du tissu surrénal restant. C'est ainsi que JAILER considère la surrénalectomie subtotale bilatérale comme le traitement de choix dans ces cas, à condition que l'extirpation soit suffisamment large (44).

En tout cas, conscients de l'imperfection des résultats avant la surrénalectomie, nous proposons à l'avenir de recourir à des surrénalectomies subtotaux bilatérales assez étendues, lorsqu'une première série de Roentgenthérapie hypophysaire, totalisant des doses fortes, aura fait la preuve de son inefficacité ou n'aura fourni que des résultats insuffisants.

CHAPITRE V

LES INDICATIONS DE LA SURRENALECTOMIE

SUBTOTALE BILATERALE

DANS LES HYPERCORTICISMES NON TUMORAUX

Si l'existence d'une tumeur surrénale a pu être mise en évidence à l'origine du Syndrome de CUSHING, on doit recourir d'emblée à l'ablation chirurgicale unilatérale complète de la tumeur. Cette ablation est généralement suivie d'une regression rapide des troubles pathologiques, d'autant plus durable que la tumeur est bénigne.

En cas d'une hyperplasie bilatérale acquise de la cortico-surrénale, qui est la plus fréquemment rencontrée à l'origine du Syndrome de CUSHING (maladie de CUSHING vraie), une double intervention sur les surrénales peut être justifiée. Mais, comme nous l'avons vu plus haut, il est plus logique de diriger d'abord l'action thérapeutique sur l'hypophyse.

L'expérience a montré que la Roentgenthérapie hypophysaire doit être appliquée avec persévérance dans les cas où l'origine hypophysaire de la maladie est certaine, et où l'évolution lente du syndrome laisse le temps d'en observer les effets sans faire courir de risques aux malades (J.DECOURT et collab.(20). Dans ce cadre également, on peut faire entrer certaines obésités para ou post-pubertaires. Ce sont des formes d'obésités avec hypercorticisme non tumoral, formes de transition entre les formes bénignes et les véritables maladies de CUSHING (DECOURT (19) et KLOTZ (56).

- Dans une publication récente (20), J.DECOURT et collab. rapportent le cas d'une jeune fille (Melle SYC...), âgée de 17 ans, chez qui un tableau de Syndrome de CUSHING s'était installé progressivement en trois ans. L'origine hypophysaire du syndrome a été démontrée ultérieurement par l'effet remarquable de la Roentgenthérapie hypophysaire, qui a amené une regression complète de tous les symptômes, y compris l'hypertension artérielle et l'hypertrichose, alors que la surrénalectomie unilatérale ne les avait pas modifiées.

- Par ailleurs, ces auteurs rapportent (19) le cas d'un garçon (Jean MAC...), âgé de 17 ans. Il présentait une obésité importante qui s'est développée parallèlement à l'installation de la puberté. De 14 à 17 ans, le sujet a presque doublé son poids, passant de 42 à 93 kilos. Le type cushingien de cette obésité a été attesté par la clinique et par le laboratoire. L'origine hypophysaire du Syndrome paraît suffisamment démontrée par l'action de la roentgenthérapie appliquée sur la région hypophysaire. Ce traitement a provoqué une chute régulière de poids, qui, en deux ans, atteignit 28 kilos. Le traitement dirigé contre l'hypophyse a également réduit l'hyperactivité cortico-surrénalienne, en ramenant à la normale l'excrétion urinaire des stéroïdes cortico-surrénaux.

Mais, sauf dans ces cas de beaux résultats, la Roentgenthérapie de la région hypophysaire n'a pu fournir que des résultats très inconstants et souvent incomplets. Il s'agissait pourtant bien de maladies de CUSHING vraies, avec une simple hyperplasie bilatérale des surrénales. On peut se demander si, pour être réellement active, la roentgenthérapie ne devrait pas être très précoce, avant la constitution d'altérations surrénales irréversibles. Il est permis, en effet, de penser, qu'une fois mise en route, l'hyperplasie est capable d'évoluer pour son propre compte, même si l'hypersecretion d'A.C.T.H. par l'hypophyse est supprimée.

C'est en évoquant ces problèmes que KLOTZ (56) classe, parmi les indications de la surrénalectomie subtotale bilatérale, les formes à évolution progressive lente de certaines obésités hypercortico-surrénales non tumorales, de pronostic souvent très réservé. Dans ces formes, contrairement à ce qui se passe dans les cas où l'évolution de la maladie est transitoire ou régressive, l'affection se perpétue et s'installe, évoluant à bas bruit vers un diabète grave, ou vers un état pléthorique avec hypertension artérielle, compliquée de défaillance cardiaque. Il convient donc d'aborder le pronostic et le traitement de ces états avec beaucoup de sérieux. Après un à deux ans d'évolution, on n'a pas le droit d'attendre la guérison spontanée, et de continuer à se contenter d'un régime approprié. Il faut recourir, par conséquent, même chez le sujet jeune, à une thérapeutique plus active. En cas d'échec de la roentgenthérapie hypophysaire, à laquelle il faut recourir en premier lieu, il ne faut pas hésiter à proposer la resection extensive des deux glandes surrénales hyperplasiées.

En dehors des cas où la roentgenthérapie hypophysaire s'est montrée inefficace, la lobotomie exploratrice en vue de la surrénalectomie subtotale bilatérale, sera toujours justifiée lorsque l'allure de la maladie de CUSHING est d'emblée grave et rapidement évolutive, avec persistance des taux élevés des stéroïdes urinaires (J.DECOURT (16)). Dans certains cas, en effet, la maladie prend une allure véritablement maligne. En quelques mois, le syndrome se complète et s'aggrave. Si, par ailleurs, les dosages hormonaux montrent des chiffres élevés des 17 ceto-stéroïdes, des 11-oxy-stéroïdes et de folliculine, et s'il n'existe aucun signe certain de localisation hypophysaire, il ne faut pas s'attendre à la radiothérapie, mais recourir d'emblée à une résection extensive bilatérale du tissu surrénalien hypersecrétant. En effet, le pronostic, très sombre et souvent fatal, de ces cas, commande une action rapide et efficace de la surrénalectomie subtotale bilatérale.

- A ce propos, J.DECOURT et collab. (20) rapportent un cas de jeune fille (Melle RAM...), âgée de 22 ans, qui venait consulter pour un ensemble de symptômes faisant porter d'emblée le diagnostic de maladie de CUSHING, bien que leur début ne paraissait dater que de quelques mois. Une première série de rayons X n'a pas empêché l'aggravation rapide du Syndrome, l'apparition d'une hypertension artérielle, d'une ostéoporose sévère et d'une hyperglycémie qui n'existait pas antérieurement. Après l'ablation d'une surrénale hyperplasiée, une amélioration s'est manifestée, mais la tension artérielle remonta à 16/12. C'est alors qu'une nouvelle série des rayons - X sur l'hypophyse parut exercer une action favorable, ramenant la pression artérielle à 13/8, améliorant les troubles cérébraux, l'acné et l'hypertrichose. Mais ce résultat ne fut que passager et n'empêcha pas la maladie de reprendre son cours et d'aboutir rapidement à la mort. Il est vrai que le traitement fut prématurément interrompu ~~ici~~ par la volonté de la famille. Plus prolongé, il eut peut-être été suivi d'effets meilleurs.

- En revanche, chez Mme COZ... (Observ.N°2), où l'allure maligne de la maladie était évidente, la surrénalectomie subtotale bilatérale, pratiquée à temps, a obtenu une guérison parfaite de la maladie.

Si l'intervention chirurgicale est indiquée dans les cas que nous venons de discuter, il y a des conditions qui peuvent représenter une contre-indication de la chirurgie surrénale. En effet, d'après leur expérience de la Mayo-Clinic, SPRAGUE et collb. (79), ainsi que CROOK (95), retiennent comme contre-indication de la surrénalectomie subtotale bilatérale des malades présentant un syndrome de CUSHING vrai, mais avec, soit une artériosclérose très sévère, soit de grandes perturbations mentales et psychiques (95). Ces auteurs sont arrivés à ces conclusions après avoir constaté que la mortalité post-opératoire survenait plus fréquemment dans de telles conditions.

- Grâce à l'encadrement de la surrénalectomie subtotale bilatérale par la cortisone, on n'hésite plus, à présent, à recourir d'emblée à la chirurgie lorsque l'indication se pose. En effet, la cortisonothérapie pré et post opératoire a complètement changé les résultats chirurgicaux, souvent aléatoires avant l'hormonothérapie, à tel point que certains auteurs pratiquent même avec succès l'ablation totale des deux glandes.

- Le traitement chirurgical sera réservé, donc, aux formes d'emblée malignes, soit par la rapidité de leur évolution, soit par l'intensité de certains signes tels l'hypertension artérielle; dans tous les autres cas, et en particulier dans les hypercorticismes dissociés ou atténués, apparaissant dans la période post-pubertaire, il faut d'abord essayer le traitement médical (régime) et surtout la radiothérapie hypophysaire à hautes doses, qui a donné assez souvent des guérisons définitives.

Lorsque la surrénalectomie subtotale bilatérale est pratiquée en deux temps, une surveillance rigoureuse du bilan hormonal doit être observée, aussi bien après le premier temps qu'après le deuxième temps de l'intervention, afin de pouvoir apprécier les résultats. Si l'opération n'assure pas une rémission satisfaisante, ou si elle n'évite pas la récurrence, on pourra tenter alors une nouvelle roentgenthérapie hypophysaire, avant de réintervenir. En cas d'échec, la surrénalectomie totale bilatérale peut devenir nécessaire; elle sera décidée selon la gravité et l'évolution de la maladie. C'est d'ailleurs la tendance actuelle de SPRAGUE et de ses collaborateurs à la Mayo - Clinic (15 cas sur 34 opérés entre 1952 et 1954); nous en parlerons plus longuement dans le chapitre suivant.

CHAPITRE VI

LE PROCEDE CHIRURGICAL A SUIVRE
DANS LES SURRENALECTOMIES SUBTOTALES BILATERALES

La conception actuelle de la thérapeutique chirurgicale d'un Syndrome de CUSHING non tumoral est d'enlever totalement la surrénale d'un côté et de laisser un fragment de tissu glandulaire contro-latéral, en veillant à assurer une bonne vascularisation (SPRAGUE et collab. (80)).

L'estimation de la quantité de tissu surrénal à conserver a varié dans le temps. Il y a quelques années, on pensait qu'une héli-surrénalectomie, ou même qu'une resection partielle de l'ordre de 60 % de la glande restante était suffisante (59), mais des récides ont été signalées (SPRAGUE - (79)).

Actuellement, il est admis, d'après les statistiques de la Mayo-Clinic (82 cas jusqu'à présent) et de la Cleveland Clinic (8 cas jusqu'en 1953), qu'il faut enlever 85 à 90 % du tissu hyperplasique de la glande restante. Les expériences récentes de SPRAGUE et collab. (80) nous montrent qu'il est indispensable de recourir à une large résection, capable de provoquer une ébauche de développement d'un syndrome d'insuffisance surrénale et ceci pour assurer une rémission durable. D'ailleurs, POUTASSE et HIGGINS (75) confirment les conclusions de SPRAGUE.

Néanmoins, DECOURT et OBERLIN ont pratiqué dans leurs observations une resection bilatérale partielle. Lorsque la lombotomie exploratrice découvre une surrénale nettement augmentée de volume, on n'enlève que la moitié, les deux tiers ou même les 4/5 de la glande, selon le cas et selon les examens biologiques et cliniques antérieurs (16). Après ce premier temps, on tiendra compte des résultats obtenus. Si la tension artérielle reste élevée, si les éliminations stéroïdiques se montrent encore nettement excessives, après un mois ou deux, on interviendra du côté opposé. Si la seconde surrénale se montre manifestement hypertrophiée, voire adénomateuse,

il sera permis de l'enlever totalement. Si elle paraît normale, on se contentera d'une ablation partielle analogue à la première (16).

C'est ainsi que chez Melle HUL... (Observ.N° 14), le Professeur DECOURT s'est contenté de ne faire enlever que les 4/5 de la seule surrénale gauche, car les résultats obtenus après l'opération ont été jugés satisfaisants et se sont maintenus depuis.

Par contre, chez Mme COZ... (Observ.N° 2), le Docteur OBERLIN a pratiqué, le 14 Avril 1954, une surrénalectomie presque totale sur la glande gauche, et, le 15 Mai 1954 (un mois après) une surrénalectomie partielle sur la glande droite en enlevant la moitié. Il est à noter, toutefois, que les deux glandes ne paraissaient pas augmentées de volume.

Ailleurs, chez Mme GOB... (Observ.N° 1), on a enlevé, le 15 Juin 1953, les deux tiers de la surrénale gauche, qui était macroscopiquement hypertrophiée, alors que, le 27 Octobre 1953 (4 mois $\frac{1}{2}$ seulement après), les résultats obtenus étant jugés insuffisants, on pratique une surrénalectomie partielle (3/5) sur la glande droite, qui ne paraissait pas augmentée de volume.

Chez Melle GAR ... (Observ. N° 3), le Dr OBERLIN a enlevé, le 4 Avril 1953, les deux tiers de la surrénale gauche, qui paraissait apparemment non hypertrophiée, mais que l'examen histologique montrait en hyperplasie non tumorale. Le 30 Mai 1953 (presque deux mois après), on complète l'opération en pratiquant une surrénalectomie partielle (la moitié) sur la surrénale droite, dont l'aspect macroscopique et microscopique ressemblait à la première.

+

+ +

RESUME DE NOS CINQ CAS TRAITES PAR LA SURRENALECTOMIE SUBTOTALE BILATERALE

<u>OBSERVATION</u> N°	<u>Age</u>	<u>SURRENALECTOMIES EFFECTUEES</u>		<u>QUANTITE DE L'EXERERE</u>
		<u>Date</u>	<u>Type</u>	
1) Mme COB...	28	15-6-53 27-10-53	G. Subtotale D. Subtotale	2/3 1/2
2) Mme COZ...	29	15-4-54 15-5-54	G. Subtotale D. Subtotale	Presque la totalité 1/2
3) Melle GAR...	26	4-4-53 30-5-53	G. Subtotale D. Subtotale	2/3 1/2
4) Melle HUL ...	38	27-3-54	G. Subtotale (la seule)	4/5
5) Melle BOU ...	40	2-11-53 16-5-54	D. Subtotale G. Subtotale	Presque la totalité 2/3

KUPPERMAN, BURNSTEIN, FORBES et ALBRIGHT (59) pratiquent une surrénalectomie subtotale bilatérale dans un cas typique de syndrome de CUSHING. Chez une fille de 17 ans, après un échec de la Roentgenthérapie hypophysaire. En effet, ils ont enlevé 50 % de la surrénale gauche et 60% de la surrénale droite, qui apparemment n'étaient pas hyperplasiques.

De toute façon, après la resection, il faut explorer la capacité sécrétrice du fragment restant, par l'épreuve de perfusion par l'A.C.T.H. C'est cette épreuve que nous avons pratiquée chez Mme COZ... (Observ.N°2) après l'intervention.

La surrénalectomie subtotale bilatérale s'effectue généralement en deux temps, en commençant par le côté gauche, qui est le plus accessible. Néanmoins, SPRAGUE et collaborateurs proposent de la pratiquer de deux côtés en un seul temps, lorsque le malade est en mesure de supporter une telle intervention. C'est ainsi que, dans ces derniers cas (des 50 premiers cas publiés), SPRAGUE a pratiqué 4 surrénalectomies subtotaux en un seul temps (79). On se rappellera toutefois que les accidents post opératoires d'une telle intervention offrent un risque particulièrement grand. C'est dire que la surveillance, ainsi que le traitement pré et post opératoire qui se trouve à notre disposition, seront particulièrement attentifs. Malgré tout, nous ne voyons pas l'intérêt de prendre un risque supplémentaire.

De telles interventions commandent le maintien d'un équilibre hormonal parfait, puisque, avec l'avènement de la cortisone, les surrenalectomies bilatérales totales sont possibles. Les difficultés antérieures de cette chirurgie sont actuellement dissipées, et depuis qu'une hormonothérapie adéquate se trouve à notre disposition, l'intervention est devenue relativement aisée.

+

+ +

A l'heure actuelle, il ne semble pas nécessaire d'enlever la totalité des deux glandes, sauf dans les cas où la maladie continue à évoluer après une surrénalectomie subtotale bilatérale et que le pronostic vital semble menacé.

Toutefois, nous noterons avec satisfaction que les interventions dont les résultats étaient autrefois si aléatoires, sont à présent grandement facilités grâce à

l'encadrement du temps opératoire par la cortisone. A tel point que certains auteurs, nous le verrons, considèrent que le seul traitement judicieux du Syndrome de CUSHING est la surrénalectomie totale bilatérale, entraînant une insuffisance surrénale. C'est ainsi qu'à la Mayo-Clinic (U.S.A.), SPRAGUE, PRIESTLEY et collaborateurs ont traité chirurgicalement 82 cas de Syndrome de CUSHING dus à une hyperplasie simple de la surrénale, entre Juillet 1945 et Janvier 1955. 67 cas sur les 82 ont subi une surrénalectomie totale d'un côté et une surrénalectomie subtotale (85 à 90 %) de l'autre côté; tandis que seulement 15 cas sur les 82 ont subi une surrénalectomie totale bilatérale. Mais ces 15 cas ont été opérés entre 1952 et 1954; pendant le même temps, 19 interventions subtotaux étaient pratiquées, seulement, sur les 34 cas traités. D'ailleurs, une lettre personnelle, reçue récemment du Dr SPRAGUE, nous confirme que " sa statistique récente non publiée comporte une large majorité de surrénalectomies totales bilatérales", qu'il conseille de pratiquer de plus en plus fréquemment.

Sur ce même sujet, ABBOTT et Collab. (1) ont publié très récemment (Novembre 1954) un cas de Syndrome de CUSHING chez une femme de 38 ans qui a subi une surrénalectomie totale bilatérale en un seul temps, à l'Hôpital Universitaire de CLEVELAND, et a parfaitement guéri (Voir Observation II à la fin de ce travail).

+

+ +

A ce propos, nous mentionnerons, pour mémoire, les surrénalectomies bilatérales subtotaux et même totales, qui ont été pratiquées et qui se pratiquent encore, dans d'autres conditions, notamment dans l'hypertension artérielle permanente maligne, dans les cancers de la prostate et dans certaines lésions métastatiques osseuses du cancer du sein (98).

Si l'existence d'une tumeur surrénale a pu être mise en évidence par la clinique et par la radiographie, il faut recourir d'emblée à son ablation chirurgicale totale. Il ne faut pas hésiter, dans ces cas, à pratiquer même une surrénalectomie totale bilatérale, si cela est nécessaire. Un bon traitement de remplacement par la cortisone pourra éviter l'apparition d'un syndrome d'insuffisance surrénale.

Outre le phéochromocytome, qui est un médullo-surrénalome, et qui se trouve à l'origine de l'hypertension artérielle paroxystique, tous les auteurs sont d'avis qu'il

y a une relation nette entre l'hypertension artérielle permanente maligne et la surrénale (15). Ainsi, l'exérèse d'une grande partie du tissu glandulaire hypersecrétant est elle une méthode logique pour améliorer l'état des malades atteints d'hypertension maligne; c'est là une indication d'ordre fonctionnel de la surrénalectomie.

On ne comprend pas tout à fait pourquoi une surrénalectomie bilatérale, suivie d'une cortisonothérapie de remplacement, peut abaisser l'hypertension artérielle. Toutefois, une resection extensive des deux glandes a été couronnée plusieurs fois de succès. En pratique, on procède parfois à la surrénalectomie subtotal bilatérale et parfois à une surrénalectomie totale d'un côté, complétée ou non par une subtotal de l'autre côté.

Les résultats reportés dans la littérature sont généralement satisfaisants. C'est ainsi que WERTHEIMER rapporte, en 1948, une statistique sur 92 cas des hypertendus opérés, dont 22 cas de surrénalectomies totales unilatérales. Sur les 99 cas des hypertendus opérés, que JEFFERS et collaborateurs ont rapportés, en 1953, la moitié a bénéficié d'une amélioration notable (95). Par ailleurs, FONTAINE et collaborateurs ont rapporté 37 cas d'hypertension opérés entre 1940 et 1950 (27). Dans 23 cas, une surrénalectomie totale unilatérale (gauche) a été pratiquée, associée à une sympathectomie lombaire et splanchnectomie sous-diaphragmatique de même côté. Dans les 14 cas restants, on a complété cette même opération, quelques semaines plus tard, par une surrénalectomie subtotal (1/2 à 4/5) de la glande droite. Les résultats étaient relativement satisfaisants : de bons résultats dans vingt cas et une amélioration notable, mais passagère, dans six cas, en dehors de six échecs et de cinq décès précoces.

L'IMPORTANCE DE LA LOMBOTOMIE EXPLORATRICE
DE POINT DE VUE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE
DE L'HYPERPLASIE SURRENALE ACQUISE

Le pronostic très réservé du Syndrome de CUSHING, en l'absence de toute thérapeutique, justifie, à lui seul, la pratique d'une lombotomie exploratrice, quelle que soit la cause primitive de ce syndrome : une tumeur ou bien une hyperplasie simple.

Devant la valeur présomptive et incertaine des renseignements cliniques, biologiques et radiologiques en faveur de l'une ou de l'autre de ces deux éventualités, l'exploration chirurgicale est indispensable pour déterminer la nature même de la lésion au moment de l'intervention.

SPRAGUE et ses collaborateurs (79) insistent beaucoup sur l'importance de la lombotomie exploratrice. Pour ces auteurs, la conduite opératoire est, de ce fait, toujours la même, qu'on soupçonne ou non une tumeur. Parfois, on intervient sur une surrénale manifestement tumorale, qui est extirpée. Ailleurs, on pratique une surrénalectomie subtotale pour une hyperplasie acquise de la glande.

Après une préparation pré-opératoire adéquate, (que nous allons détailler plus loin), la lombotomie exploratrice sera pratiquée, en général, tout d'abord du côté gauche, où l'absence de la veine cave permettra une exploration plus aisée, ou bien du côté où le rétro-pneumopéritoine aura montré l'image la plus volumineuse. D'après l'aspect macroscopique de la glande surrénale exposée, le chirurgien sera mis en présence de quatre cas différents :

- a) - S'il s'agit d'une tumeur, on la reconnaît facilement et son ablation termine l'opération.

- b) - Si la tumeur est contro-latérale, la glande exposée sera atrophiée. Dans ce cas, on referme la première incision (après avoir pratiqué une biopsie) et on expose la glande du côté opposé, où on s'attend à trouver une tumeur, qui sera enlevée à son tour.
- c) - Si la glande exposée ne présente ni tumeur, ni atrophie, on pratique une surrenalectomie subtotale, après laquelle on expose la glande contro-latérale, que l'on enlève totalement (79). Généralement, cette résection bilatérale se fait en deux temps, surtout lorsque l'intervention bilatérale simultanée est jugée non recommandée, et dès que l'état général de l'opéré le permet, on pratique le deuxième temps. A ce propos, SPRAGUE et col. ont publié cinq cas sur 58 où la surrenalectomie subtotale bilatérale a été pratiquée en un seul temps (80).
- d) - Enfin, si les deux glandes apparaissent atrophées, au moment de l'exploration bilatérale, il y a beaucoup de chance qu'il y ait un adénome aberrant. En effet, les statistiques de POUTASSE et HIGGINS (75) confirment la présence d'un tissu surrénalien accessoire dans un cas sur cinq.

En tout cas, chaque fois qu'on se trouve devant un doute, il faut explorer systématiquement la glande contro-latérale, sur laquelle on pratique une biopsie, quoiqu'il soit bien difficile d'identifier microscopiquement une hyperplasie. Notons, à ce propos, qu'une hyperplasie glandulaire ne signifie pas forcément une hypertrophie macroscopique de la glande; mais il est bien évident que, dans ces circonstances, aucune glande n'apparaîtra atrophée (75).

Les examens anatomo-pathologiques et histologiques post-opératoires vont, certainement, confirmer le diagnostic et commander la conduite thérapeutique pour l'avenir. D'après tous les auteurs, on trouve généralement une hyperplasie discrète de type spongiocytaire. C'est ainsi que dans nos observations, les examens anatomo-pathologiques pratiqués par le Docteur FOURNEUR, révèlent chez Mme COZ... (Observ.N°2) une hyperplasie hyperfonctionnelle bilatérale de la glande, avec un aspect spongiocytaire de la fasciculée, effaçant la glomérulée à droite; à gauche, une hyperplasie simple de la zone réticulée. Par ailleurs, chez Melle GAR... (Observ.N°3), l'examen histologique de la pièce opératoire relève un cortex hyperactif, non tumoral, dans lequel l'hyperplasie de la zone réticulée est particulièrement nette.

LA TECHNIQUE CHIRURGICALE, PROPREMENT DITE,
DANS LES SURRENALECTOMIES SUBTOTALES BILATERALES

En cas de Syndrome de CUSHING par hyperplasie surrénale simple et acquise, les glandes surrénales sont généralement de volume normal ou sensiblement normal, et les seules modifications sont histologiques. L'hyperactivité fonctionnelle de ces glandes nécessite, comme nous l'avons vu plus haut, une resection extensive des deux surrénales, sous la forme d'une surrénalectomie subtotale bilatérale. Toutefois, cette resection partielle des deux surrénales doit être pratiquée de telle façon qu'elle évite les accidents post-opératoires d'insuffisance surrénale aiguë.

La voie transpéritonéale étant réservée, généralement, pour l'intervention sur des tumeurs particulièrement volumineuses, c'est la voie sous-péritonéale qui s'avère être la méthode de choix actuellement, pour l'immense majorité des auteurs. Les incisions, pratiquées par cette voie, peuvent être classées en trois groupes : antérieures, postérieures et latérales.

Les incisions antérieures étant pratiquées surtout dans la chirurgie rénale, ce sont les incisions postérieures, sous-péritonéales, franchement lombaires, qui nous intéressent surtout, du moment qu'elles nous conduisent directement sur la glande. Cette voie postérieure a été chaleureusement recommandée en 1936 par YOUNG (94), en vue d'interventions simultanées sur les deux glandes surrénales.

La technique de YOUNG, généralement adoptée par tous les auteurs américains, se pratique sur le malade couché en position ventrale. On commence généralement l'intervention du côté gauche, où la glande est plus facilement accessible du fait de l'absence de la veine cave. L'incision part à 5.5 cm de la ligne médiane, et à 3 cm au-dessus de la 11^{ème} côte. De là, elle se dirige verticalement vers le bas,

pour aboutir à 8 cm de la ligne médiane, sur la crête iliaque. Les muscles grand dorsal et dentelé postérieurs sont divisés, ce qui découvre le ligament costo-vertébral; le tendon conjoint du fascia lombo-dorsal est alors incisé sur le bord externe de la masse sacro-lombaire. Le ligament costo vertébral sectionné sur 4-5 cm permet de mettre à nu la 12ème côte, qu'il n'est pas, en général, nécessaire de réséquer. Le fascia péri-rénal de Gérota se trouve ainsi isolé; son ouverture permet d'abaisser le rein, la surrénale apparaît alors au pôle supérieur de cet organe.

La surrénale exposée est minutieusement vérifiée et traitée selon les constatations faites. Si besoin en est, celle du côté opposé peut ensuite être découverte à son tour. Or, c'est là que réside l'avantage de cette technique de YOUNG, qui permet de vérifier en une seule séance les deux glandes. L'opération peut même être faite en même temps des deux côtés, par deux équipes opérant simultanément.

POUTASSE et HIGGINS (75) recommandent vivement cette méthode de YOUNG d'incisions postéro-latérales de la région lombaire haute, avec ou sans resection de la 12ème côte, en utilisant une anesthésie rachidienne constante.

On peut rapprocher, cette méthode de YOUNG, la voie péritonéale par incision sous-costale oblique, qu'utilise CAHILE (12) et qui permet d'explorer en même temps l'autre surrénale. D'autres auteurs américains vont même jusqu'à une incision transabdominale permettant ainsi d'explorer à la fois les deux surrénales et les deux ovaires; mais c'est là une méthode exceptionnelle.

En revanche, en France, on préfère généralement la voie latérale, malgré le fait que lorsqu'il est nécessaire d'explorer les deux surrénales, cette méthode exigera un changement complet. Toutefois, les avantages de la voie latérale n'en restent pas moins intéressants, puisqu'elle rallie les suffrages de la majorité des auteurs français.

Les incisions latérales se pratiquent dans la position de la nephrectomie classique. FONTAINE et collabor. (27) recommandent l'incision transversale sous-costale, telle que, dès 1920, elle fut utilisée par WILLEMS, et telle qu'en 1940, LERICHE l'a indiquée pour l'abord du splanchnique sous-diaphragmatique. Ces auteurs se sont servis, exclusivement, de cette incision pour la pratique des 83 surrénalectomies. Par contre, le Docteur OBERLIN, qui a pratiqué les surrénalectomies partielles bilatérales sur nos malades, préfère l'incision de FEY, qui, généralement, est réservée pour des malades de grande corpulence. Cette incision utilise également la voie sous-péritonéale latérale, comme LERICHE, mais en sacrifiant, toutefois, la 11ème côte.

En tout cas, cette technique des opérations sur-rénaliennes par voie sous-péritonéale latérale, nécessite une bonne anesthésie. LERICHE lui-même recommande la rachi-anesthésie, parce qu'elle facilite les manœuvres. Néanmoins, depuis que nous avons à notre disposition des narcoses modernes, ainsi que des curarisants, il semble que l'anesthésie générale peut donner entière satisfaction. C'est, d'ailleurs, l'avis de FONTAINE et de ses collab., qui ont publié un compte-rendu sur 83 surrénalectomies pratiquées sous anesthésie générale, pour des causes diverses.

Dans la technique de LERICHE, la plus souvent employée en France, la position du sujet est celle de la nephrectomie classique. L'incision est une simple incision transversale longeant de près la 12ème côte, en partant du bord de la masse musculaire sacro-lombaire et se dirigeant directement en avant jusqu'au bord externe du muscle grand droit, qui n'est pas encoché. Chez les sujets obèses, la resection de la 12ème côte peut être utile, mais pratiquement on n'en a jamais besoin. L'incision de l'aponévrose superficielle, suivie de celle des muscles grand et petit oblique et transverse, qui sont dissociés, puis sectionnés. On passe aussitôt à la recherche du rein et à l'ouverture de la loge rénale, en commençant par décoller le péritoine, de préférence en arrière. Le péritoine, et avec lui la masse abdominale, est refoulé en dedans et maintenu sous une grande value. Une seconde value accroche la lèvre supérieure de la plaie pour écarter vers le haut la 12ème côte. On ouvre, ainsi, la loge rénale; le rein est refoulé vers le bas et la surrénale est aisément identifiée par son aspect, sa coloration jaunâtre, sa consistance et sa situation à l'extrémité supéro-interne du rein. Cette voie d'accès, donne, en effet, un très bon jour et permet une excellente exposition de la surrénale.

Lorsque la surrénale est découverte, plutôt que d'en attaquer aussitôt l'exérèse, il faut effectuer d'abord l'isolement et l'extériorisation progressive de la glande. En effet, la surrénale est extrêmement fragile; son parenchyme, d'une redoutable friabilité, se dilacère dès qu'on le pince directement, même avec des instruments délicats. Le meilleur moyen d'isoler et d'extérioriser la glande est donc, comme on l'a remarqué dès les premières surrénalectomies, d'utiliser ses pédicules comme tracteurs, en tirant, soit sur les pinces, soit sur les fils de la ligature.

L'ablation de la glande, malgré toutes les précautions, et malgré la plus grande douceur, est, dans certains cas, impossible à faire d'emblée. Si la glande se déchire quand on la découvre ou qu'on isole ses pédicules, elle est alors extirpée par morcellement. Par ailleurs, quand il s'agit d'une surrénalectomie subtotala, il faut recourir à une

hémostase minutieuse, de préférence par électrocoagulation (Dr OBERLIN), pour éviter le développement d'une hémorragie dans les noyaux surrénaliens du fragment restant, qui peut entraver le fonctionnement ultérieure de ce fragment. De toute façon, le fragment qu'on laisse sur place, doit rester bien irrigué par le sang artériel, ainsi que demeurer drainé par la veine centrale de la surrénale, afin de pouvoir déverser sa sécrétion hormonale dans la circulation générale.

La surrénalectomie subtotale ou totale étant pratiquée, on referme la plaie plan par plan, après contrôle minutieux de l'hémostase. La plupart des auteurs laissent un drain pour sécurité. Le Dr OBERLIN pratique généralement la fermeture sans drainage, étant bien couvert par les antibiotiques modernes.

Quelle que soit l'étendue de l'exérèse glandulaire, une information utile sur l'importance de l'ablation sera fournie par la pesée du parenchyme enlevé, en sachant, toutefois, que le poids d'une glande normale est de l'ordre de 6 grammes environ. A ce propos, les statistiques de SPRAGUE et collab. (79) montrent que dans l'hyperplasie surrénale acquise, le poids des 40 surrénales, enlevées par surrénalectomie totale, chez 39 malades présentant un syndrome de CUSHING, a dépassé 6 grammes (excepté 2 cas). D'autre part, le poids de la surrénale la plus hypertrophiée était de l'ordre de 26.5 gr., tandis que celui de la surrénale la plus petite ne dépassait pas 3.7 gr. (Voir le résumé des 50 observations de la Mayo-Clinic, à la fin de ce travail).

Par ailleurs, il importe toujours de faire pratiquer un examen histologique des pièces opératoires, pour confirmer le diagnostic.

CHAPITRE IX

PREPARATIONS PRE-OPERATOIRES
ET SOINS POST-OPERATOIRES

Les surrénalectomies subtotaales bilatérales font courir un certain risque aux malades, surtout à l'occasion du deuxième temps. Néanmoins, il semble actuellement possible d'y parer grâce à un bon traitement pré et post-opératoire, comportant, avant tout, l'administration de cortisone et de desoxycorticostérone, le matin même de l'opération et les jours suivants. Une surveillance continue est indispensable pour recourir, en temps voulu, aux doses nécessaires d'hormones, aux perfusions intraveineuses de serum salé et glucosé, à une administration du plasma et, au besoin, d'adrénaline ou de noradrénaline.

A.- Préparations pré-opératoires :

Contrairement au traitement pré-opératoire, qu'on applique en cas d'ablation d'une tumeur surrénale, telle qu'un adénome, et où une thérapie par l'A.C.T.H. est destinée à stimuler la glande contro-latérale atrophiée, lorsqu'il s'agit d'hyperplasie surrénalienne, il faut recourir d'emblée à une cortisonothérapie. En effet, le danger d'une intervention, telle que la surrénalectomie subtotale bilatérale, dans ces cas, relève du fait que l'organisme est depuis longtemps accoutumé à des taux élevés d'hormones cortico-surrénales. Il est nécessaire, donc, d'administrer, au début, de fortes doses de cortisone, dont le taux sera abaissé progressivement, après l'intervention (LUKENS (69)).

C'est ainsi qu'il faut donner, à tous les malades, une dose protectrice de cortisone avant l'opération. JAILER (44) juge inutile d'administrer la cortisone au cours du premier temps de l'intervention et ce n'est que deux jours avant le deuxième temps qu'il prescrit 200 mg

de cortisone par jour, qu'il continue quelques jours après. Par la suite, c'est l'état clinique et biologique qui va commander l'arrêt ou la poursuite du traitement hormonal.

En revanche, SPRAGUE et collab. (79) pensent que la stabilité opératoire n'est obtenue que par administration préalable de cortisone, aussi bien avant le premier temps qu'avant le deuxième temps de l'intervention. Ils procèdent de même, par l'administration intra-musculaire de 200 mg de cortisone, 48 heures, 24 heures et quelques heures avant l'opération. Depuis 1951, ces auteurs insistent sur le prolongement du traitement hormonal assez longtemps après l'opération. POUTASSE et HIGGINS (75) procèdent par l'administration intra-musculaire de 100 mg de cortisone la veille, ainsi que quelques heures avant l'opération. A ce même titre, nous citons l'observation (N°II) d'ABBOTT et collab. (1), où, en dehors d'une administration intra-musculaire de cortisone à 14 h. et à 20 h., la veille de l'opération, ainsi qu'une heure avant l'opération (plus 50 mg de cortisone per os, à ce moment,) ils ont procédé à une administration de 100 mg de testostérone par jour pendant les trois semaines qui précédaient l'opération. Leur but était sans doute de freiner un peu l'action de l'hypophyse avant l'opération.

Dans le service du Professeur DECOURT, le même type de traitement préopératoire a été retenu. Schématiquement, les malades ont reçu :

- 50 mg de cortisone, deux fois, la veille;
- 100 mg de cortisone, le matin + 50 mg de syncortyl.

B.- Soins post-opératoires :

Après avoir pratiqué une surrénalectomie totale d'un côté, et une subtotalé de l'autre, il ne reste qu'une très petite quantité de tissu surrénalien hyperplasique dont la fonction est insuffisante dans les conditions de "Stress" qui suivent immédiatement l'opération. Aussi, il faut recourir à une thérapeutique de remplacement pour éviter l'apparition précoce d'une insuffisance surrénale aiguë, qui pourrait avoir une issue fatale. Ce traitement consiste surtout en administration de cortisone, de desoxycorticostérone, de serum salé et glucosé, du plasma et, au besoin, d'adrénaline ou de noradrénaline, dont l'arrêt ou la poursuite seront jugés d'après l'état clinique et biologique de l'opéré.

JAILER (44) prescrit 200 mg de cortisone par jour pendant quelques jours après l'intervention, selon le besoin. Dans l'observation d'ABBOTT et collab. (Observ. II(1)), on donne 50 mg de cortisone par voie intra-musculaire, toutes les quatre heures, ainsi qu'une perfusion intra-veineuse de solution glucosée à 10 %, le jour de l'opération. La dose de la cortisone est ensuite graduellement abaissée les jours suivants : 50 mg toutes les 6, 8, puis 12 heures, jusqu'au 3ème jour post-opératoire; puis 25 mg de cortisone, 2 fois par jour, pendant trois jours.

Pour POUTASSE et HIGGINS (75), l'administration de la cortisone doit être continue, après l'intervention, à la dose de 50 mg toutes les 6, 8 ou 12 heures, selon le besoin. De même, ils jugent nécessaire de diminuer la dose progressivement, lorsque le malade commence à se rétablir, de façon que 3 à 6 semaines après l'opération, le traitement soit arrêté. Toutefois, dans certains cas, où le fragment restant de la surrénale n'arrive pas à fournir les hormones nécessaires par lui-même, l'administration de la cortisone doit être poursuivie de façon continue afin d'éviter le développement d'un syndrome d'insuffisance surrénale. Dans ce cas, on peut même utiliser l'A.C.T.H. pour stimuler le fragment surrénalien atrophié.

En général, l'administration de la cortisone est suffisante pour remplacer les besoins quotidiens en desoxycorticostérone. Toutefois, POUTASSE et HIGGINS recommandent l'administration de 1 à 3 mg. de D.O.C.A. par jour, chez certains malades, où le taux de sodium sérique reste bas malgré un traitement hyperchloruré.

Le traitement post-opératoire que SPRAGUE et collab. (80) proposent, consiste, schématiquement, en l'administration intra-musculaire de cortisone, au moins pendant 6 jours après l'intervention : 100 mg par jour - le premier et le deuxième jour; - 50 mg par jour - le 3ème et le 4ème jour; et 25 mg par jour le 5ème et le 6ème jour post-opératoire. En outre, ils administrent 1.000 ml de solution isotonique de ClNa, en perfusion intra-veineuse tous les jours pendant les quatre premiers jours post-opératoires. Le supplément nécessaire de liquide est donné sous forme d'une solution isotonique de glucose par voie intra-veineuse.

Dans le service du Professeur DECOURT, à LA PITIE, on a procédé presque d'une façon semblable :

- Chez Mme GOB... (Observ. N°1), le traitement post-opératoire consistait en une administration de 5 mg de desoxycorticostérone, de 100 mg de cortisone, de 250 cm³ de serum salé isotonique, et de 1.500 cm³ de serum

glucosé, additionné d'un 1/2 mg d'adrénaline, en perfusion intra-veineuse - le jour même de l'intervention. Au second jour post-opératoire, le traitement a été réduit à 1.000 cm³ de serum glucosé, ainsi qu'à 75 mg de cortisone. Enfin, le 3ème jour post-opératoire, la malade ne recevait que 50 mg de cortisone seule; dose qui a été poursuivie pendant trois jours.

- Mme COZ... (Observ.N°2) n'a reçu que 100 mg de cortisone, le lendemain de l'intervention; et puis, successivement, 50 mg et 25 mg de cortisone jusqu'au 6ème jour post-opératoire.

- Chez Melle GAR... (Observ.N°3), on a procédé presque de la même façon, par l'administration de cortisone, de D.O.C.A., de serum salé isotonique et d'adrénaline - après le premier temps. Le traitement post-opératoire après la 2ème surrénalectomie consistait en administration successive de 25 mg, 75 mg, 75 mg et 25 mg de cortisone pendant les quatre premiers jours, en dehors de 10 mg de syncortyl par jour pour les premiers jours post-opératoires.

- Melle BOU... (Observ.N°5) a reçu, par voie intra-musculaire, successivement, 100 mg, 150mg, 75 mg et 50 mg de cortisone par jour, pour les quatre premiers jours post-opératoires. En outre, 500 cm³ de serum glucosé ont été administrés par voie intra-veineuse le jour de l'intervention; tandis que le lendemain, on a pratiqué une perfusion sous-cutanée de 500 cm³ de serum salé isotonique.

Dans tous les cas, l'état des malades a permis de substituer très vite la rehydratation per os aux perfusions intra-veineuses, ainsi qu'une réalimentation prudente précoce.

Cette thérapeutique post-opératoire présente l'avantage de fournir au malade une quantité nettement supérieure d'hormones cortico-surrénales, par rapport aux extraits aqueux totaux de la cortico-surrénale que l'on administrait lors des premières tentatives (SPRAGUE). Les résultats sont, d'ailleurs, très manifestes. SPRAGUE et Collab. (80) à la Mayo-Clinic, n'ont pu enregistrer que deux cas de mortalité post-opératoire, par insuffisance surrénale aiguë, sur 37 malades opérés, depuis que cette méthode de traitement a été instituée. Toutefois, il faut souligner que ces deux malades présentaient un syndrome de CUSHING très sévère avec une volumineuse hyperplasie bilatérale de la cortico-surrénale.

CHAPITRE .X

INCIDENTS ET ACCIDENTS
APRES LES SURRENALECTOMIES
SUBTOTALES BILATERALES

Bien que nous disposions aujourd'hui d'une thérapeutique post-opératoire très efficace, il est toujours indispensable de surveiller très attentivement les malades pendant une assez longue période, dès la fin de l'intervention. En effet, des incidents et des accidents peuvent survenir à chaque instant et ainsi compliquer les bons résultats de la surrénalectomie subtotale bilatérale elle-même. Depuis que le traitement hormonal par la cortisone est institué avant et poursuivi assez longtemps après l'opération, on a pu assister à une regression considérable de la fréquence de ces incidents et accidents, mais sans pouvoir, toutefois, les supprimer complètement. C'est dire que, même avec un traitement pré et post opératoire bien mené, il faut toujours surveiller les malades aussi longtemps que possible dans la période post-opératoire.

A.- INCIDENTS ET ACCIDENTS IMMEDIATS :

Les incidents sont exceptionnels après le premier temps de l'intervention et ont vu leur fréquence diminuée après le second temps, depuis l'institution de la cortisonothérapie. On doit cependant redouter une mort subite dans la période qui va du 2ème au 4ème jour après l'opération. Quelquefois s'installe un tableau de choc, qui rappelle l'insuffisance surrénale aiguë. Une thérapeutique intensive par la cortisone, le D.O.C.A., les perfusions intra-veineuses de serum salé et glucosé, l'adrénaline, permet parfois d'éviter l'exitus.

Il est à remarquer, d'autre part, que l'ablation des phéochromocytomes entraîne des accidents analogues, alors qu'il n'existe pas, dans ces cas, d'hypersecrétion

corticale brusquement interrompue, comme lorsqu'on pratique la resection extensive des surrénales pour un Syndrome de CUSHING vrai.

Il est donc très vraisemblable qu'une perturbation neuro-végétative cataclysmique analogue à celle des syndromes malins, joue un rôle important à côté de l'insuffisance surrénale aiguë proprement dite.

Néanmoins, nous insistons à nouveau sur la valeur préventive d'une thérapeutique pré et post opératoire adéquate, qui a réduit considérablement la mortalité post-opératoire immédiate.

Les publications récentes de SPRAGUE et collaborateurs (80) montrent que, sur 54 malades ayant subi des surrénalectomies subtotaux bilatérales entre 1945 et 1953, il n'y a eu que 7 cas de mort post-opératoire immédiate :

- 5, dans le premier groupe de 21 malades, qui n'ait pas bénéficié de la cortisonothérapie, mais de l'opothérapie surrénalienne (extraits totaux aqueux de cortico-surrénale).
- 2, dans le second groupe de 33 malades, soumis à l'hormonothérapie pré et post-opératoire, par la cortisone.

Dans nos observations, nous avons remarqué, parfois, le développement post opératoire immédiat d'un tableau de collapsus cardio-vasculaire, qui, grâce au traitement, a été rapidement réversible. C'est ainsi que, quatre heures après une surrénalectomie partielle gauche, chez Mme GOB... (Observ.N°1), la tension artérielle (qui était à 12,5/9 avant l'intervention) tombe à 7/5; mais, sous l'influence du traitement, elle remonte en quelques heures de nouveau à 11/8, puis à 12/8.

Chez Madame COZ... (Observ.N°2), la tension artérielle, auparavant très élevée (17/11) descendit le jour de l'intervention à 9,5/7; mais, avec le traitement post-opératoire, elle remonta assez vite à 14/8.

Enfin, un collapsus post-opératoire important avec T.A. imprenable, s'est développé chez Melle BOU... (Observ.N°5), qui a nécessité, outre la cortisonothérapie, une thérapeutique anti-choe intense, par la coramine, le solucamphre, le pressyle, ainsi que par des perfusions des serums salé et glucosé, additionné de néosynéphrine.



B.- ACCIDENTS TARDIFS :

1.- La mortalité post-opératoire tardive :

La mortalité post-opératoire tardive est la conséquence, soit du développement d'un syndrome d'insuffisance surrénale, soit de l'apparition d'une récurrence, soit, enfin, de la présence de lésions irréversibles, existant déjà avant l'intervention. Néanmoins, il est certain que l'institution d'un traitement post-opératoire approprié a nettement augmenté les chances de survie, en dehors de toute lésion irréversible préexistante.

La statistique de SPRAGUE et collab. (80) nous montre que, sur les 54 malades opérés par surrénalectomies subtotaux bilatérales, entre 1945 et 1953, en dehors des 7 cas de mort post-opératoire immédiate (que nous avons rapportés plus haut), il n'y eut que 4 cas de mort tardive, jusqu'au jour de la publication de ces statistiques. En effet, un laps de temps assez long est généralement nécessaire pour juger de l'absence d'une récurrence tardive.

- Un de ces malades est mort chez lui deux mois après le 2ème temps de l'opération, probablement d'une insuffisance surrénale.

- Un autre s'est suicidé, 18 mois après l'intervention, alors qu'il existait une rémission complète.

- Le 3ème cas est mort, quatre mois après l'opération, sans doute de l'hypertension artérielle et de la coronarite chronique qui existaient chez lui longtemps avant l'intervention. Il faut signaler qu'il présentait un Syndrome de CUSHING particulièrement sévère.

- Enfin, le 4ème cas est mort 4 mois après l'intervention; ici, il y avait également un Syndrome de CUSHING très sévère, associé à un purpura thrombocytopénique.

Par contre, les statistiques de POUTASSE et HIGGINS (75) à la Cleveland-Clinic, font état d'une seule mort, sur les 8 malades qui ont subi la surrenalectomie subtotale bilatérale entre 1952 et 1953. Ce seul cas est mort neuf mois après l'opération, d'une hémorragie liée à un ulcère duodenal préexistant.

2.- Le développement d'un syndrome d'insuffisance surrénale :

Comme nous l'avons signalé plus haut, malgré l'efficacité indiscutable de la cortisonothérapie pré et post-opératoire, la surveillance de l'opéré doit être poursuivie longtemps et très attentivement après l'intervention. En effet, l'apparition de nausées, de vomissement, d'asthénie, de douleurs musculaires de raideur articulaire, de l'hypotension artérielle, ou bien d'une fièvre inexplicable, doit immédiatement évoquer la notion qu'un syndrome d'insuffisance surrénale est en train de se développer. Un tel syndrome peut se développer parfois même en dépit d'une cortisonothérapie post-opératoire bien menée, car le fragment restant de la surrénale peut être parfois atrophié et ainsi incapable de fournir les hormones nécessaires pour maintenir un état de santé normal. Lorsqu'un tel état se déclare, il ne faut pas hésiter à recourir aussitôt à une nouvelle administration continue de cortisone, associée à la desoxycorticostérone. Parfois l'A.C.T.H. peut être utilisé pour stimuler le fragment restant de la surrénale, en état d'atrophie. Généralement, l'administration de la cortisone de façon continue est suffisante, à elle seule, pour remplacer les besoins quotidiens en hormones minéralo-corticoïdes. Toutefois, l'administration d'une dose de 1 à 3 mg par jour de D.O.C.A. peut être nécessaire chez certains malades, dont le taux du sodium sérique reste bas, malgré un régime hyperchloruré approprié (POUTASSE et HIGGINS (75)).

SPRAGUE et ses collab. (80) insistent sur le fait qu'il faut bien contrôler, dans la période post-opératoire, les taux des électrolytes sanguins. La constatation d'altérations sérieuses du taux du sodium, du potassium, du chlore, et de la réserve alcaline, pourra nécessiter un traitement de remplacement assez énergique, par perfusions intra-veineuses de ClNa et du K, ainsi que par l'administration de D.O.C.A., en dehors de la cortisonothérapie. Ce traitement de remplacement supplémentaire est surtout indiqué dans les cas où les anomalies des électrolytes plasmatiques persistent en dépit du traitement par la cortisone seule. C'est ainsi que, sur 47 malades traités à la Mayo-

Clinic par ces auteurs, 23 ont nécessité un traitement de remplacement de ce type dans la période post-opératoire. Néanmoins, lorsque le tissu surrénalien restant reprend une activité normale compensatrice, le traitement de remplacement devient souvent inutile. C'est dire, de nouveau, l'importance des contrôles cliniques et biologiques assez fréquents dans la période post-opératoire.

Dans l'observation que ABBOTT et ses collab. rapportent (Observ.N°II (1)), sur un cas de Syndrome de CUSHING traité par une surrénalectomie totale bilatérale, le syndrome d'insuffisance surrénale qui se développa par la suite, comme on s'y attendait, a été traité par 5 gr. de ClNa par jour ainsi que par l'implantation de pellets de desoxycorticostérone, chacun de 75 mg. Par la suite, la natrémie, qui était auparavant de l'ordre de 130-135 m Eq/lit. resta remarquablement stable. Plus tard, avec l'amélioration de l'état général, le traitement se limita à des doses d'entretien de cortisone, la D.O.C.A. étant devenue inutile.

Chez Madame COZ ... (Observ.N°2), l'existence de signes cliniques pouvant être mis sur le compte d'une insuffisance surrénale relative, fit prescrire de petites doses d'entretien, de 10 mgs de cortisone par jour à sa sortie de l'hôpital, en dehors d'un traitement post-opératoire bien conduit après l'intervention.

SPRAGUE et collab., dans leur publication, ont mentionné le fait qu'avant 1951, ils se sont méfiés de l'institution d'un traitement de remplacement dans la première période post-opératoire, car "ils craignaient d'inhiber la fonction du tissu surrénalien restant par l'administration de la cortisone". Mais, depuis 1951, après analyse de leurs expériences précédentes, ces auteurs ont jugé nécessaire d'appliquer le traitement de remplacement dans un très grand nombre de cas. D'une part, leur tendance d'effectuer des resections plus radicales, a augmenté la fréquence de l'insuffisance cortico-surrénalienne post-opératoire; et, d'autre part, il a été démontré que l'administration de cortisone pouvait prévenir, voire même corriger, l'apparition d'une réaction post-opératoire tardive, si particulière.

8.- La réaction post-opératoire tardive :

Depuis que SPRAGUE et Collab. ont pris la décision, en 1951, de poursuivre le traitement hormonal plus longtemps après l'opération, ils ont remarqué qu'en son absence, survenait assez fréquemment, deux à trois semaines

après le deuxième temps de la surrénalectomie subtotale bilatérale, une réaction retardée particulière, qui cédait généralement au traitement cortisonique. En effet, la réduction drastique de la fonction de la cortico-surrénale, passant d'un niveau supérieur à la normale, à un niveau nettement inférieur à la normale, chez des malades qui avaient l'habitude d'avoir un excès d'hormones cortico-surréaliens dans leur organisme, était la cause de l'apparition de cette réaction retardée, qu'on confondait au début avec le syndrome d'insuffisance surrénale. Toutefois, la pathogénie précise de cette réaction nous échappe encore.

Cette réaction est caractérisée par : asthénie, dépression, anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales; elle s'observe plus ou moins presque chez tous les malades, 10 à 20 jours après l'arrêt du traitement post-opératoire immédiat (quelques jours après l'opération) par la cortisone (SPRAGUE et collab.(79). En outre, certains malades présentent un léger fébricule inexplicable, associé à une lymphocytose et accompagnée d'une tachycardie. Ailleurs, il y a des manifestations musculaires et articulaires, en l'occurrence : fibrosite, périarthrite et artralgies (SPRAGUE). En revanche, la tension artérielle ne tombe pas au même niveau bas, observé généralement dans le syndrome de l'insuffisance surrénale; parfois, elle reste même élevée (SPRAGUE). Les électrolytes plasmatiques restent normaux, dans certains cas, tandis qu'ailleurs, ils présentent des perturbations caractéristiques de l'insuffisance surrénale.

SPRAGUE et ses collab. ont noté également, dans certains cas, un degré variable d'hypercalcémie, dont le maximum ne dépassait pas 150 mg o/oo, avec un taux normal de phosphore. Dans ces cas, l'hypercalcémie a été trouvée, en général, chez des malades confinés au lit (à l'exception d'un seul cas qui n'était pas alité).

Cette réaction peut causer un état de maladie prolongée, avec une incapacité définitive, dans certains cas. Ailleurs, elle peut même avoir une issue fatale (2 cas dans les statistiques de SPRAGUE et collab.) Néanmoins, l'administration presque continue de cortisone, pendant la période post-opératoire, associée à des doses considérables d'extraits cortico-surréaliens, ainsi qu'à des perfusions intra-veineuses de serum salé et serum glucosé, semblent, à juste titre, pouvoir éviter l'apparition des symptômes de cette réaction tardive.

En effet, depuis qu'on utilise la cortisone dans la thérapeutique post-opératoire, on a trouvé que la réaction peut être évitée par une administration continue de cet hormone, après l'intervention. Dans les cas où la

réaction apparaît après un arrêt de la cortisonothérapie, quelques jours après l'opération, on peut atténuer les symptômes de cette réaction par l'administration intra-musculaire de 100 mg de cortisone, pendant quelques jours (SPRAGUE). Néanmoins, après qu'on arrête le traitement par la cortisone, pour la deuxième fois, la réaction peut encore faire son apparition. A ce moment, une nouvelle administration de cortisone pourra encore amener la guérison.

SPRAGUE et collab. (80) font état de deux cas parmi leurs premiers malades qui sont morts, successivement, 53 et 66 jours après qu'une surrénalectomie subtotale bilatérale ait été complétée, alors que les symptômes de la réaction secondaire étaient en pleine évolution. Dans tous les autres cas, les symptômes de la réaction ont cédé à une cortisonothérapie adéquate, si bien qu'un traitement supplémentaire n'a pas été nécessaire, exception faite pour les malades qui présentaient une insuffisance surrénale chronique additionnelle.

Dans nos observations, nous notons qu'après la 2ème surrénalectomie de Mme COZ... (Observ. N°2), la malade n'a été soumise à aucune thérapeutique substitutive, passé le 6ème jour; et les divers troubles, dont elle se plaint: eczéma, arthralgies, douleurs abdominales, fièvre modérée persistante, peuvent être rapprochés des constatations de SPRAGUE et de ses collaborateurs. Ces symptômes ont conduit le Professeur DECOURT à prescrire une thérapeutique hormonale par la cortisone, qui a fait disparaître ces troubles.

Par ailleurs, Melle HUL... (Observation N°4) présentait, après sa surrénalectomie partielle, des troubles fonctionnels : angoisse, insomnie, anxiété, fatigue, douleurs abdominales, troubles digestifs et des malaises, qu'on pourrait peut-être rattacher à une réaction post-opératoire tardive.

4.- Les accidents hypoglycémiques :

Après la surrénalectomie subtotale bilatérale, on doit fréquemment contrôler la glycémie, car les malades, chez lesquels on a découvert un Syndrome de CUSHING, peuvent passer rapidement d'un diabète insulino-résistant, à une très grande hypersensibilité à l'insuline (POUTASSE et HIGGINS (75)).

En effet, si le malade développe un état de choc tardif, après l'intervention, malgré un traitement adéquat par la cortisone, il faut souvent rechercher la cause dans un état d'hypoglycémie assez accentué, qui va commander l'administration immédiate d'une solution glucosée

hypertonique par voie intra-veineuse. C'est pour prévenir ces accidents qu'il faut toujours réserver une place importante au serum glucosé dans la thérapeutique post-opératoire. Néanmoins, ces accidents sont relativement rares.

5.- La mélanodermie post-opératoire :

Dans certains cas, une pigmentation cutanée, du type mélanodermique, a été notée après l'intervention. Généralement, cette mélanodermie allait de pair avec l'installation d'un syndrome d'insuffisance surrénale, mais par - fois en était entièrement indépendante.

C'est ainsi que SPRAGUE et collab. (80) font état de 12 cas avec mélanodermie (sur 58 opérés) : - discrète chez 6, elle est importante chez les autres. Chez 5 malades, cette mélanodermie s'est développée alors que le fragment glandulaire fonctionnait assez bien, à tel point qu'un traitement de remplacement n'était pas nécessaire. En tout cas, ces auteurs ont noté qu'un certain degré de pigmentation cutanée s'est développée chez 7 malades, à qui on a administré la cortisone par voie orale. Ces auteurs prévoient que des examens de contrôle, à l'avenir, pourront encore révéler un plus grand nombre de malades avec mélanodermie. Néanmoins, leur conclusion est que, depuis qu'on utilise la cortisone, par voie intra-musculaire, dans le traitement de remplacement, la fréquence de la pigmentation semble avoir diminuée.

+

+ +

En conclusion, cette analyse nous montre qu'un traitement pré et post-opératoire adéquat, avec une place d'honneur pour la cortisonothérapie, peut éviter des complications fâcheuses de la surrénalectomie subtotale bilatérale, tout en aboutissant à une rémission favorable de la maladie, dans la majorité des cas.

CHAPITRE XI

LES RESULTATS DE LA SURRENALECTOMIE

SUBTOTALE BILATERAL

Les résultats enregistrés jusqu'à ce jour, par la pratique de la surrénalectomie subtotale bilatérale dans les hypercorticismes non tumoraux, sont très encourageants. Alors que la mortalité post-opératoire s'est nettement abaissée après l'institution d'un traitement approprié, le pourcentage des rémissions dépasse de loin le nombre des récurrences, qui sont devenues d'ailleurs de plus en plus rares. En général, la guérison est presque complète. Très souvent, on obtient une rémission progressive des signes et des symptômes de la maladie sauf dans les cas où une lésion vasculaire irréversible se trouve déjà installée.

A.- Rémissions et récurrences

Dans les cas où la surrénalectomie subtotale bilatérale est pratiquée en deux temps, on n'assiste généralement pas à une rémission complète des symptômes de la maladie de CUSHING, après la resection partielle d'une seule glande. Ce n'est qu'après avoir achevé le deuxième temps de l'opération que les signes cliniques et biologiques du Syndrome vont regresser progressivement (excepté l'hypertension artérielle dans certains cas et l'ostéoporose, dans d'autres).

Au moment de leur publication, SPRAGUE et collab. (80) font état de 47 survivants sur 58 malades opérés entre 1945 et 1953. Les résultats furent excellents dans l'ensemble, sauf la persistance d'une hypertension artérielle dans quelques cas.

POUTASSE et HIGGINS (75) ont rapporté 8 surrénalectomies subtotaux bilatérales pratiquées entre 1952 et 1953. D'après ces auteurs, la rémission est complète chez les sept survivants.



Parmi les publications récentes sur ce sujet, nous citerons également l'observation rapportée par KUPPERMAN, BERNSTEIN, FORBES et ALBRIGHT (59), où, après l'échec de la Roentgenthérapie hypophysaire, la surrénalectomie bilatérale partielle a abouti à une rémission complète de cette maladie.

Dans nos observations, les résultats obtenus jusqu'à ce jour, sur nos 5 malades, peuvent être considérés comme très satisfaisants. En effet, d'après les dosages hormonaux pratiqués après l'intervention, l'exérèse glandulaire a pu être considérée comme suffisante jusqu'à maintenant.

Néanmoins, il faut savoir qu'on peut s'attendre à des récédives plus ou moins tardives, malgré la rémission spectaculaire. Le stimulus hypophysaire original, cause de l'hyperplasie surrénale, continuant toujours son action nocive, des récédives peuvent apparaître alors même qu'une rémission apparente complète a été obtenue après la surrénalectomie subtotala bilatérale. La récédive a pu survenir après 6 ans, dans un cas de SPRAGUE. C'est dans ces cas qu'il faut envisager la possibilité de réintervenir. La majorité des auteurs pense actuellement que si l'opération n'assure pas une rémission satisfaisante, ou n'évite pas la récédive ultérieure, on peut tenter la Roentgenthérapie hypophysaire avant de réintervenir. En cas d'échec, la surrénalectomie totale bilatérale pourra devenir nécessaire, elle sera surtout décidée d'après la gravité et la durée de la maladie (ABBOTT). Nous rappelons que SPRAGUE et collab. donnent maintenant la préférence aux surrénalectomies totales bilatérales d'emblée, du fait du développement des récédives tardives après des surrénalectomies partielles.

Etant donné le court laps du temps qui s'est écoulé depuis que des surrénalectomies subtotala ont été pratiquées sur nos 5 malades entre 1953 et 1954, nous ne pouvons pas juger de la guérison définitive.

Par contre, les statistiques de SPRAGUE et de ses collaborateurs (80) montrent que sur 47 survivants (de 58 opérés entre 1945 et 1953), 2 nécessitaient une 3ème intervention après une rémission incomplète; 3 autres eurent une nouvelle surrénalectomie subtotala pour une récédive apparue respectivement 3, 4 et jusqu'à 6 ans après la rémission apparente d'où la nécessité d'attendre longtemps avant de pouvoir se prononcer sur la guérison définitive; un autre cas a présenté une récédive particulièrement aiguë après 11 mois de rémission complète, mais une nouvelle guérison a été obtenue après quelques séances de Roentgenthérapie hypophysaire.

Comme nous l'avons dit plus haut, la fréquence des récédives tardives après une longue rémission apparente a incité SPRAGUE et ses collab. à pratiquer plus fréquemment

une surrénalectomie totale bilatérale d'emblée. C'est ainsi que ces auteurs ont pratiqué déjà, dans les trois dernières années, 15 surrénalectomies totales sur un ensemble de 28 opérations. (d'après une lettre personnelle du Dr SPRAGUE, datée du 4 Février 1955).

A ce propos également, nous mentionnons l'observation récente publiée par ABBOTT, Mac JEFFERIES, LEVEY et KRIEGER (1) Voir Observ.II), où une surrénalectomie totale bilatérale pratiquée d'emblée dans un cas de maladie de CUSHING par hyperfonctionnement cortico-surrénal, a assuré une amélioration spectaculaire des tableaux cliniques et biologiques.

B.- Modifications cliniques et biologiques consécutives à l'intervention

Lorsque la rémission est complète, elle englobe généralement la majorité des signes cliniques et biologiques du Syndrome de CUSHING, exception faite, toutefois, pour l'hypertension artérielle, qui persiste dans certains cas et l'ostéoporose qui ne s'améliore que très lentement.

1.- L'obésité - Le faciès - L'amyotrophie :

Généralement, après le deuxième temps de la surrénalectomie subtotale bilatérale, l'obésité s'efface progressivement, les masses musculaires se reconstituent, le faciès reprend sa forme normale, la peau - sa couleur et sa texture. Les diverses photos qui ont été publiées par tous les auteurs (SPRAGUE et collab., POUTASSE et HIGGINS, J.DECOURT et coll., KUPPERMAN et collab., ABBOTT et collab.... etc.) prouvent avec évidence ces constatations.

Ces améliorations ont été observées chez nos malades :

- Mme GOB... (Observ.N°1), qui présentait une obésité très accentuée avant l'intervention (gain pondéral de 19 kilos en 4 ans), un cou épais et élargi, une face arrondie et très rouge, se trouve nettement améliorée après la surrénalectomie subtotale bilatérale. Déjà 15 jours après la première intervention, la face semble moins rouge, les téguments moins infiltrés, et la malade a perdu déjà 2 kilos 300. Ces améliorations sont encore plus nettes après le deuxième temps.



- Chez Mme COZ... (Observ.N°2), dans la semaine qui suivit le 2ème temps, on remarque un affaissement des joues et une véritable desquamation. Cinq mois après, l'infiltration cutanée et les masses lipomateuses ont disparu; la silhouette générale et le faciès sont redevenus normaux; l'érythrose cutanée a cédé le pas à une peau lisse.
- Chez Melle GAR ... (Observ.N°3), le poids diminue de 3 kilos un mois après la première intervention; les infiltrations graisseuses disparaissent presque complètement après le deuxième temps.
- Chez Melle HUL... (Observ.N°4), trois mois après la première (et la seule) surrénalectomie partielle, le poids tombe de 80,5 kilos à 71,8 kilos; l'effacement des infiltrations graisseuses est très net.
- Chez Melle BOU ... (Observ.N°5), l'obésité considérable qui existait avant l'opération (83,5 kilos) regresse nettement après le premier temps de l'opération.

Par ailleurs, en même temps que les taux des stéroïdes urinaires diminuent, les masses musculaires se reconstituent, l'amyotrophie et l'asthénie, constatées au cours de la maladie, ont pratiquement disparu. C'est ainsi que 5 mois après la seconde surrénalectomie, Mme COZ... (Observ.N°2) n'éprouve plus aucune faiblesse, et voit se reconstituer ses muscles des membres inférieurs.

2.- La virilisme et l'hypertrichose :

Il semble qu'après la surrénalectomie subtotal bilatérale, il y a un certain degré de diminution de l'hypertrichose, qui est d'ailleurs parallèle à l'abaissement du taux des stéroïdes urinaires (POUTASSE et HIGGINS (75). L'atténuation de l'hyperpilosité dépend, généralement, de l'intensité de l'hirsutisme avant l'opération. On assiste assez fréquemment à la disparition, presque complète, de l'acné.

C'est le cas dans l'observation que KUPPERMAN et ses collab. rapportent (59). Trois mois après la deuxième hémisurrénalectomie, l'hypertrichose est diminuée sur la face, les bras et les jambes, tandis que la pilosité pubienne prend une allure féminine.

L'hypertrichose modérée, consistant en un duvet facial, d'apparition récente, a complètement disparu cinq mois après la seconde surrénalectomie pratiquée chez Mme COZ... (Observ.N°2). A l'examen de contrôle du 8 Février 1955, il n'y avait plus de pilosité, ni sur la face, ni sur les cuisses; l'acné est complètement disparu.

Chez Melle BOU... (Observ.N°5), qui présentait une hypertrichose très marquée dès l'âge de 15 ans, (poils longs et durs), obligeant la malade à se raser la barbe et la moustache; un mois après la première surrénalectomie, il y avait une atténuation nette de cette hyperpilosité. Bien que l'hirsutisme n'ait pas disparu totalement, la malade n'est plus obligée de se raser. En revanche, les deux temps de la surrénalectomie subtotale bilatérale n'ont que partiellement modifié l'état de l'hypertrichose chez Mme GOB... (Observ.N°1), mais son acné est beaucoup plus discrète.

A ce propos également, ABBOTT et ses collab.(1), dans une observation récente, rapportent la disparition quasi-totale de l'acné et de l'hirsutisme chez leur malade, quelques mois après une surrénalectomie totale bilatérale.

3.- L'ostéoporose :

L'ostéoporose ne présente pas le même degré d'amélioration que les autres signes du Syndrome de CUSHING. Il est même possible que plusieurs années s'écoulent avant que la radiographie puisse déceler une réparation osseuse (POUTASSE et HIGGINS). Parfois, les douleurs osseuses vertébrales et costales peuvent persister très longtemps, mais avec le traitement post-opératoire. C'est le cas de Mme COZ... (Observ.N°2), qui, cinq mois après la 2ème surrénalectomie, se plaint de douleurs vertébrales, malgré l'amélioration générale spectaculaire des autres signes de la maladie (y compris l'hypertension).

En tout cas, puisque les hormones androgènes favorisent l'anabolisme protidique et sont ainsi antagonistes des hormones protido-glucidiques, elles peuvent exercer alors une action heureuse sur l'ostéoporose en réparant la matrice protéique du squelette et permettant ainsi le dépôt de calcium et de phosphore. Par conséquent, il serait peut-être logique d'administrer régulièrement de la testostérone pendant un certain temps, après la surrénalectomie subtotale bilatérale. WILLIAMS (90) propose d'administrer, après l'intervention, une dose de 25 mg de propionate de testostérone tous les deux jours, pendant deux mois; puis 20 à 50 mg de méthyl-testostérone tous les jours, associé à 5 mg de stilboestrol par jour, afin d'augmenter la capacité de la formation osseuse. D'après cet auteur, ce traitement accélère la formation osseuse et améliore l'état de l'ostéoporose.

4.- L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle ne revient pas toujours à la normale après une surrénalectomie subtotale bilatérale. Cette persistance de l'élévation de la tension artérielle ne signifie nullement une persistance du Syndrome de CUSHING, étant donné que, dans la majorité des cas, il y a une rémission complète des autres symptômes de la maladie. Dans le cas d'une persistance post-opératoire de l'hypertension artérielle, on suppose, soit que la cause de l'hypertension était indépendante dans son origine, de l'hypercorticisme, soit qu'une lésion vasculaire irréversible s'est développée sous l'influence de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal. Toutefois, même lorsque l'hypertension artérielle persiste après l'intervention, les chiffres enregistrés sont inférieurs à ceux qui existaient avant l'opération (SPRAGUE). En revanche, une amélioration sensible de la rétinite hypertensive, ainsi qu'une régression des troubles myocardiques préexistants, est toujours signalée (SPRAGUE (79)).

C'est ainsi que, dans 51 observations de la Mayo-Clinic, où l'hypertension artérielle ($\geq 15/9$) existait avant l'opération, elle ne persiste que dans 19 cas; pour tant, pour 18 de ces cas, il y avait une rémission complète de la maladie (SPRAGUE et collab. (80)).

Pour POUTASSE et HIGGINS, les lésions vasculaires irréversibles se développent surtout chez les malades jeunes, présentant un Syndrome de CUSHING, malgré le traitement post-opératoire. Ils rapportent l'observation d'un sujet jeune, chez lequel on a pratiqué une surrénalectomie subtotale bilatérale pour un Syndrome de CUSHING, et, malgré cette intervention, une coronarite s'installe et aboutit à un infarctus du myocarde (75).

En revanche, si la surrénalectomie partielle bilatérale est pratiquée précocement, avant que l'hypertension artérielle entraîne des lésions vasculaires irréversibles, il y a beaucoup plus de chance de s'attendre à un succès. C'est le cas de Mme COZ... (Observ.N°2) qui, avant l'intervention, présentait une tension artérielle atteignant 26/16, et chez qui la surrénalectomie subtotale bilatérale, pratiquée 15 mois après le début de la maladie, a abouti à une baisse définitive de la tension artérielle à 14/9. Par contre, chez Melle GAR... (Observ.N°3), après les deux temps de l'intervention, la tension artérielle, qui était avant à 22/14, se stabilise autour de 19/13. Le cas de Melle HUL...

(Observ.N°4) confirme encore ces conclusions, en montrant qu'une surrénalectomie partielle unilatérale, deux ans après le début de la maladie, réussit à abaisser la tension artérielle de 21/12 à 16/10, de manière durable.

De même, la tension artérielle chez Melle BOU... (Observation N°5) apparaît plus basse dans l'ensemble, après l'exérèse pratiquée.

A ce propos, nous rappelons l'observation d'ABBOTT et collab. (1), où l'hypertension artérielle est tombée à 12/7,2, après une surrénalectomie totale bilatérale, pratiquée en un seul temps.

5.- Troubles des règles et grossesses ultérieures :

Comme nous l'avons vu, la maladie de CUSHING survient, avec une certaine fréquence, à l'occasion d'une des phases physiologiques de grande activité hypophysaire : la période post-pubertaire et la gravidité. C'est dire que si le traitement chirurgical réduit l'hypersecrétion surrénale, agissant ainsi sur l'hypophyse, il doit améliorer ces troubles.

C'est le cas de l'observation de KUPPERMAN et collab. (59), où, trois mois après la 2ème hémisurrénalectomie, la malade (âgée de 17 ans) présente, pour la première fois, une menstruation spontanée, tandis qu'auparavant on était obligé de lui prescrire du stilhoestrol.

POUTASSE et HIGGINS (75) signalent la fréquence de la réapparition des menstruations chez des malades aménorrhéiques, dès que la surrénalectomie subtotalaire bilatérale ait été pratiquée. De même, ils rapportent l'observation d'un syndrome de CUSHING chez une jeune femme de 27 ans, aménorrhéique, qui, depuis sa surrénalectomie subtotalaire bilatérale en 1947, a mené à terme deux grossesses normales. Les deux enfants sont normaux.

Nos observations montrent qu'après la surrénalectomie subtotalaire bilatérale, les menstruations réapparaissent généralement :

- Chez Melle HUL... (Observ.N°4), après la seule surrénalectomie partielle, les règles réapparaissent régulièrement, alors qu'elles étaient perturbées, parfois absentes, pendant le développement de sa maladie.

- Chez Mme COZ... (Observ.N°2), où la troisième grossesse semble avoir joué un rôle important dans le déclenchement du Syndrome de CUSHING, les règles n'ont pas réapparu dans la période du post-partum. 5 mois après la seconde surrénalectomie, les règles réapparaissent régulièrement, mais sont peu abondantes.
- Mme GOB ... (Observ.N°1) a ses règles régulières depuis l'intervention.

Nous pensons que si les règles réapparaissent après l'opération, des grossesses ultérieures peuvent être envisagées et être menées à terme, nous appuyant en cela sur les assertions des auteurs américains.

6.- Les troubles psychiques :

ABBOTT et ses collab. (1) classent parmi les indications de la surrénalectomie totale bilatérale les complications psychiques graves de la maladie de CUSHING. Ces auteurs signalent l'amélioration des hallucinations et des idées paranoïaques après la resection totale des deux glandes de leur malade.

Nous avons été frappés par l'amélioration du psychisme de Melle BCU ... (Observ.N°5), après la première surrénalectomie; un mois après l'intervention, son comportement est redevenu calme et la conversation est de nouveau possible. Toutefois, une partie de ses troubles semble être organique, la pneumo-encéphalographie montre un certain degré d'atrophie cérébrale, ce qui a joué un rôle supplémentaire dans ses troubles psychiques.

Par ailleurs, Melle GAR ... (Observ.N°3), après avoir subi la première surrénalectomie, présente une amélioration de son état intellectuel.

7.- Les perturbations de la glycorégulation :

Si la tolérance au glucose était anormale avant la resection des surrénales, une amélioration indiscutable est enregistrée par tous les auteurs, après l'intervention. Dans d'autres cas, où un diabète franc était signalé avant l'opération, l'administration d'insuline cessait d'être nécessaire (SPRAGUE).

9.- Les troubles de l'excrétion des stéroïdes urinaires :

Alors que toute intervention chirurgicale entraîne une hypersecrétion réactionnelle des 17-ceto-stéroïdes, la surrénalectomie subtotal bilatérale, elle, provoque une baisse immédiate et d'importance de cette élimination (26). Cette baisse, qui persiste pendant 10 à 15 jours, est suivie d'une légère hypersecrétion des stéroïdes, dont le taux revient, quelques semaines plus tard, aux chiffres normaux. Toutefois, il faut que le fragment restant soit capable de récupérer sa sécrétion propre. A ce propos, nous rappelons l'épreuve de la perfusion à l'11.C.T.H., dont le but principal est d'explorer la capacité sécrétrice de ce fragment restant, comme nous l'avons fait chez Mme COZ ... (Obser.N°2).

La réduction de l'excrétion urinaire des 17-ceto-stéroïdes n'était pas très significative après la resection partielle d'une seule glande hyperplasiée. Après la deuxième surrénalectomie, l'élimination urinaire des 17-ceto-stéroïdes a atteint des taux très bas, qui restent ainsi pour une longue période (SPRAGUE & collaborateurs (79)).

Si le taux des 17 ceto-stéroïdes urinaires ne s'abaisse pas une à deux semaines après la seconde intervention, on suppose qu'une quantité insuffisante de tissu glandulaire hypersecrétant a été enlevé. Ceci évoque la possibilité d'une récurrence et commande, par conséquent, une nouvelle intervention.

Quant aux corticostéroïdes urinaires, leur taux devient normal ou même inférieur à la normale après la seconde surrénalectomie. Parfois, le taux des corticostéroïdes urinaires pourrait être élevé dans la période post-opératoire immédiate, ceci est dû à la cortisonothérapie post-opératoire s'éliminant sous forme de corticostéroïdes.

La baisse du taux des stéroïdes urinaires, après une surrénalectomie subtotal bilatérale, signifie une réduction de l'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale, qui va de pair avec la rémission des signes cliniques de la maladie de CUSHING.

Nous donnons, page suivante, les taux des stéroïdes urinaires relevés chez nos malades avant (au premier examen d'entrée) et après l'intervention (les derniers chiffres).

	TAUX NORMAL	1) Mme COB.		2) Mme COZ.		3) Melle CaR.		4) Melle HUL		5) Melle BOU	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
-	8 à 10 mg/ 24 h.	34.5	10	14.4	4.6	22.4	5.8	24	12.2	21.2	3.2
13	9 à 13 mg/ 24 h.	22.5	12.2	23.5	9.4	34.2	16.2	-	-	13.2	12.5
11	7 à 14 mg/ 24 h.	-	16	15.8	10.4	16.9	-	-	-	-	-
of-	2 à 6mg/ 24 h.	-	-	-	5.5	-	-	-	9.9	-	2.1
R. + R)											
of-											
LL)	8 à 12 mg 24 h.	-	13.8	16.5	7.8	22.4	7.17	17.5	-	-	8.8
u -	0 à 20 g/ 24 h.	40	0	7	8	-	-	-	-	-	-
-	15 à 50 g / 24 h.	130	-	30	25	-	-	-	-	-	-
nine ire	0.8 - 2 g./ 24 h.	1.16	1.33	0.78	0.83	1.65	-	1.36	1.89	2.8	0.69

Chapitre XII

OBSERVATIONS CLINIQUES

A.- 5. OBSERVATIONS CLINIQUES

Du Service

du Professeur Decourt

à la Pitié à PARIS

OBSERVATION N° 1

Mme GOB ..., âgée de 28 ans, est adressée au service du Professeur DECOURT pour obésité, aménorrhée, hypertrichose, acné et céphalées.

ANTECEDENTS

- Rien de notable pendant l'enfance
- Première règles à 12 ans, toujours irrégulières, avec des retards de plusieurs semaines, et variables dans leur abondance et leur durée.
- A partir de la formation, apparaissent une hypertrichose discrète au niveau des membres inférieurs et un acné assez important pour avoir laissé des cicatrices.
- A 23 ans, la malade se marie, et est aussitôt enceinte. Elle pesait à ce moment 63 kgs. La grossesse et l'accouchement se passent normalement; l'enfant est normal et la malade l'allait pendant trois mois.
- La grossesse marque cependant le début d'un engraissement important, qui, en 4 ans, élève le poids de 63 à 82 kgs. En même temps, la malade remarque l'accroissement de son hypertrichose et la reprise de l'acné. Elle souffre, en outre, de lombalgies, de céphalées occipitales, surtout nocturnes, d'une congestion faciale. Un régime alimentaire abaisse le poids de 82 à 77 kilos.
- A partir de Juin 1951, s'installe une aménorrhée.

EXAMEN CLINIQUE (Oct.1951)

- 1.- Obésité facio-tronculaire
- 2.- Taille : 1 m.64 Poids : 79 kgs
- 3.- La face est arrondie, très rouge, et présente de nombreuses cicatrices d'acné, avec des lésions en évolution.
- 4.- L'hypertrichose atteint la face, où les poils fins et abondants, mesurant jusqu'à 3 cm, couvrent les joues, le menton, la lèvre supérieure.
- 5.- Le cou est élargi, épais. Le corps thyroïde présente une augmentation de volume appréciable, diffuse, mallasse, sans noyau, sans signe d'hyperthyroïdie.
- 6.- Les glandes mammaires sont volumineuses. Les aréoles sont larges, pigmentées, entourées de quelques poils.
- 7.- Le dos et les épaules sont envahis par l'acné.
- 8.- La pilosité pubienne est de type féminin. Au niveau des membres inférieurs, existe un petit excès de poils.

- 9.- Les flancs, les cuisses, la base des seins présentent des vergetures assez nombreuses, les unes blanches, les autres roses ou même cyaniques.
- 10.- Le morphogramme est celui d'une femme obèse.
- 11.- Le coeur est normal. Il n'existe pas d'hypertension artérielle (13/9), ni de sucre dans les urines.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1.- L'examen oculaire ne révèle aucune anomalie

2.- Les radiographies :

- du crâne : montrent une selle turcique un peu élargie, allongée dans le sens antéro-postérieur, sans altération des parois, avec de petites taches sombres se projetant, l'une à l'intérieur, l'autre au-dessus de la selle.
- du rachis : ne montrent pas d'anomalies

3.- Le pneumorétro-péritone, combiné à l'urographie, permet de voir des surrénales d'aspect non tumoral

4.- Les dosages des stéroïdes urinaires (pratiqués par le Professeur JAYLE) fournissent le syndrome biochimique typique de la Maladie de CUSHING :

G.B.S.13	=	22.5 mg/24 h.
G.S.6	=	9 mg/24 h.
17.C.S.	=	34.5 mg/24 h.
Folliculine	=	40 γ 24 h.
Phénolstéroïd.	=	130 γ 24 h.
Créatinine	=	- 1.16g 24h.

Il existe donc des valeurs élevées des 17 c.s., de la folliculine, des phénolstéroïdes et des corticoïdes. Le rapport G.B.13 très abaissé, indique la prédominance des fractions andro- 17 c.s. Ides.

Des dosages répétés des 17 c.s. fournissent des chiffres constamment élevés, variant de 20 à 52 mg par 24 heures.

5.- Hématologie

G.R. :	4.230.000	
Hb :	80 %	
G.B. :	9.600	
		• Poly enutro - 79 %
		• Eosino - 1 %
		• Lympho - 17 %
		• Monocytes - 3 %

Sédimentation globulaire : 14 - 30 - 80

6.-Electrolytes

Urée : 0.50 g. o/oo

P,minérale : 39 mg. o/oo

Cl. globulaire : 1.73 g. %)

Cl. plasmatique : 3.36 gr. o/oo) Rapport 0.51
)

Na : 3.43 gr. o/oo

K : 0.180 gr. o/oo

7.- Hyperglycémie provoquée : 1.13 - 1.25 - 1.18

8.- Métabolisme basal : + 2.9 %

EVOLUTION

Un traitement par la roentgenothérapie hypophysaire est appliqué du 15 Novembre 1951 au 10 Janvier 1952; 40 séances réparties sur 4 champs; au total, 1.850 r. par champ, 7.300 r. en tout. A la suite de ce traitement, la malade accuse une diminution de ses céphalées et de ses douleurs lombaires. Le poids, l'acné, l'hirsutisme ne sont pas influencés et le taux des 17 c.s. reste élevé entre 24 et 37 mg. par 24 heures. En revanche, les règles se rétablissent. Elles reparaissent le 25 Nov. 1951, puis se répètent le 13 Janvier 1952, le 27 Février 1952, le 15 Avril 1952, le 4 Mai 1952, durant deux à quatre jours.

En Juin 1952, la malade entre à nouveau dans le service, se plaignant de céphalées à type de pesanteur.

Poids : 79 kgs

T.A. : 12.5/9

Cl globulaire : 1.98 g.o/oo Cl plasmatique 3.55 gr.o/oo (Rapport : 0.56)

Na : 3.80 gr. o/oo

K : 0.250 gr. o/oo

Glycémie : 0.84 gr. o/oo

G.B.S.13 : 26 mg/24 h.

17 c.s. : 27 mg/24 h.

G.C.6 : 43 mg/24 h.

Folliculine : 20 γ/24 h.

Phénolstéroïdes : 65 γ/24 h.

Créatinine : 1.35 gr./24 h.

Corticoïdes (HEARD & SOBEL) élevés : 2.25 mg/24 h.

On fait alors l'épreuve de la Cortisone.

Pendant treize jours, la malade reçoit quotidiennement 100 mg de cortisone en injections intra-musculaires. Ce traitement ne modifie le taux ni de G.B.5.13, ni des 17 c.s., ni des corticoïdes. Seule, la fraction G.C.6, de nature indéterminée, a subi un fléchissement notable.

On reprend la Roentgenthérapie hypophysaire du 18 Juin 1952 au 10 Juillet 1952 : 20 séances, totalisant 3.000 r. Au cours du traitement, l'étude des frottis vaginaux pendant un mois montre un cycle normal.

La malade sort du service le 10 Juillet 1952 et son traitement roentgenien est continué à TROYES, où elle reçoit encore en 12 séances : 3.600 r.

Revue en Avril 1953, son état paraît inchangé. Le poids est stationnaire. L'hirsutisme et l'acné ne se sont pas modifiés. Elle a pris régulièrement 1/2 mg de cycloadiène les quinze premiers jours du cycle, et fait tous les trois jours, jusqu'à la fin du cycle, une injection de 5 mg de benzoate d'oestradiol. Avec ce traitement, elle est réglée chaque mois, avec quelques jours d'avance ou de retard.

De nouveaux dosages fournissent les chiffres suivants et confirment ainsi le diagnostic de maladie de CUSHING :

- F.S.H. : entre 6 et 12 U.S.
- G.B.S.13 : 30 mg/24 h.
- G.C.5. : 115 mg/24 h.
- 17 c.s. : 42,3 mg/24 h.
- S.B.S.11 : 33,6 mg/24 h.
- Créatinine : 0.99 gr./24 h.
- Hyperglycémie provoquée : 1.26 - 2.35 - 2.28 - 1.90 - 1.35
- Corticoïdes : considérablement augmentés.

Le 12 Juin 1953, la malade revient dans le service pour y subir une exploration chirurgicale des surrénales.

De nouveaux dosages effectués avant l'opération confirment les précédents :

- G.B.S. : 13 mg -
- G.C.5. : 41 mg
- 17 c.s. : 46 mg
- S.B.S.11 : 25.9 mg
- Créatinine : 0.92/24 h.

En revanche, la chlorémie et la natrémie sont normales.

Malgré la suppression du traitement hormonal, les règles se sont renouvelées assez régulièrement chaque mois.

Le 15 Juin 1953, le Docteur OBERLIN pratique une surrénalectomie partielle gauche. La surrénale paraît augmentée de volume. On en enlève environ les deux tiers. Le fragment pèse 7 grammes. Les suites opératoires sont assez simples. 4 heures après l'intervention, la tension artérielle tombe à 7/5, mais, sous l'influence du traitement remonte en quelques heures à 11/8, puis à 12/8. La malade a reçu le jour de l'intervention 5 mg de désoxycortisotérone, 100 mg de cortisone, 250 cc de serum salé isotonique et 1.500 cc de serum glucosé, additionné de 1/2 mg d'adrénaline en perfusion intra-veineuse. Le traitement est réduit le 2ème jour à 1.000 cc de serum glucosé et 75 mg de cortisone, et le 3ème jour, à 50 mg de cortisone.

Quatre jours après l'intervention, le taux des 17 c.s. s'est abaissé à 9.5 mg. Le 15ème jour, la malade se dit très améliorée. Elle a perdu 2 kg.300. La face semble moins rouge, les téguments moins infiltrés. La pilosité n'est pas modifiée. Surtout, la malade se montre très euphorique.

Mais des nouveaux dosages des stéroïdes urinaires, effectués ultérieurement, fournissent les chiffres suivants :

	<u>30 Juin 1953</u>	<u>26 Octobre 1953</u>
- G.B.S.13	28.6 mg	17 mg
- G.C.5	44 mg	32 mg
- 17 c.s.	23.5 mg	18 mg
S.B.S.11	21 mg	16 mg
Folliculine	-	10 δ
Créatinine	-	1.33 gr/24 h.
Corticoides (GORNALL)	-	21.8 mg

Le taux des androgènes, quoique nettement diminué, reste donc supérieur à la normale, et celui des corticoides est inchangé.

Cl, Na, K et glucose sanguins normaux.

Dans ces conditions, on décide d'intervenir sur la surrénale droite. L'opération est faite le 27 Octobre 1953. La glande ne paraît pas augmentée de volume. On en enlève environ la moitié. Sous contrôle hormonal pré, ~~post~~ et post opératoire, l'opération s'est déroulée sans incidents notables.

Les dosages hormonaux du 21 Novembre 1953 fournissent les chiffres suivants :

<u>G.B.S.13</u>	:	12.2 mg
<u>G.C.5.</u>	:	48 mg
<u>17 c.s.</u>	:	11.2 mg
<u>S.B.S.11</u>	:	16 mg
<u>Folliculine</u>	:	0 δ
<u>Corticoïdes</u>	:	13.8 mg

Le taux des G.B.S.13 est normal; celui des 17 c.s. et des corticoïdes totaux (GORNALL) est très légèrement supérieur à la limite normale

Le 5 Novembre 1953, les examens de sang ont donné :

Cl plasmatique : 3.70 g. o/oo; Cl globulaire : 2.02 g.o/oo

Na : 3.50 gr. o/oo

K : 0.20 gr. o/oo

Epreuve d'hyperglycémie provoquée : 1.07 - 1.43 - 1.88 - 1.79 -

Dernier dosage des 17 c.s. en Janvier 1954 : 10 mg/24 h.

OBSERVATION N° 2 (63)

Madame COZ..., âgée de 29 ans, est entrée dans le service du Professeur DECOURT, à LA PITIE, le 22 Janvier 1954, pour une maladie de CUSHING particulièrement typique, après avoir été hospitalisée déjà pour les mêmes troubles dans le service du Professeur HAUENAU à LA SALPETRIERE, dès le 5 Novembre 1953.

Madame COZ... n'a été réglée qu'à l'âge de 17 ans, mais d'une façon très régulière jusqu'au début de sa maladie. Sa mère est comme elle, de très petite taille, mais n'a présenté aucun trouble de santé jusqu'à sa mort, accidentelle. Les autres membres de la famille sont de taille moyenne, et, dans l'ensemble, assez forts.

Madame COZ... a eu trois grossesses, les deux premières se sont déroulées normalement. Elle a allaité ses enfants pendant trois mois. Les retours de couches ont été normaux et, jusqu'à la troisième grossesse, les règles ont gardé leur caractère habituel. La 3ème grossesse s'est terminée en Mars 1953. C'est elle qui marque le début de la maladie. Il n'y a pas eu de retour de couches et, depuis lors, l'aménorrhée est totale. Peu après le sevrage de l'enfant, des céphalées sont apparues, à l'occasion desquelles on a trouvé une hypertension artérielle qui atteignit 26/16. La malade a alors été soumise à un régime extrêmement sévère, sans viande et sans sel, réduit à des légumes cuits, à l'eau et à du riz. Elle a perdu de ce fait 14 kilos, en même temps que sa tension artérielle s'abaissait à 17/11. Depuis trois mois, un régime plus large et des séjours prolongés à l'hôpital ont provoqué une reprise de poids de 5 kilos.

Malgré l'amaigrissement général, la malade remarquait l'augmentation de sa face et de son cou.

EXAMEN CLINIQUE

1.- Malade de petite taille⁺⁺ : 1 m.44. Poids : 45 kilos

2.- Morphologie typique de la Maladie de CUSHING

- Faciès arrondi, en pleine lune et extrêmement coloré, d'un rouge pivoine;
- Cou court et élargi;
- Adipose de la partie supérieure du corps, avec empâtement des creux sus-claviculaires et volumineux dépôts de graisse à la partie postérieure de la base du cou, se prolongeant vers les épaules.
- Glandes mammaires peu volumineuses
- Gros ventre pointant en obusier, à la fois du fait de l'adipose et du relâchement des muscles abdominaux.

- Le tissu graisseux reste assez important sur le tronc et à la racine des membres, tandis que les parties distales sont maigres.
 - La peau est très amincie au dos des mains.
 - Sous la graisse, les muscles paraissent très atrophiés, notamment aux cuisses et aux mollets.
- 3.- L'erythrose est généralisée. Les membres inférieurs sont d'un rouge violacé.
- 4.- L'abdomen est sillonné de nombreuses vergetures blanches, qui paraissent contemporaines des premières grossesses. Mais, on trouve dans la région sus-pubienne des vergetures beaucoup plus importantes, dont la largeur dépasse 2 cm, et dont la teinte est d'un rouge violacé.
- 5.- Une hypertrichose notable est d'apparition récente, sous forme d'un fin duvet, couvrant les joues, la lèvre supérieure, le menton et la région sous mentonnière et même la nuque et le dos. Par contre, les cheveux se sont raréfiés.
- 6.- On note, d'autre part, de nombreux comedons auxquels se mêlent des éléments d'acné à caractère pustuleux, à la face, au cou, et à la partie supérieure du thorax.
- 7.- Les membres supérieurs, le dos des mains sont semés d'une infinité de verrues planes, lenticulaires.
- 8.- Il existe, de l'autre part, des taches purpuriques sur les avant-bras, évoluant depuis peu en poussées successives.
- 9.- La malade se plaint d'une céphalée continue, surtout antérieure, avec des paroxysmes et une sensation permanente de chaleur au visage, de picotements au niveau de la face, des yeux, des membres supérieurs.
- 10.- Elle éprouve, en outre, une asthénie importante, surtout aux membres inférieurs, où elle devient une véritable présie. La malade, après s'être accroupie, ne peut se relever seule.
- 11.- La pression artérielle se maintient autour de 17/11.

EXAMENS DE LABORATOIRE

1.- Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

2.- SANG : - G.R. : 4.380.000

- Hb. : 85 %

- G.B. : 6.600

V.C. = 0,97

Polx Neutro. = 75 %

Eosino = 1 %

Lympho. = 21 %

Mono. = 3 %

3.- Urée sanguine = 0.30 gr. o/oo

4.- Electrolytes =

Cl. globulaire = 2.30 gr. o/oo

Cl. plasmatique = 3.50 gr. o/oo

Na plasmatique = 3.60 gr. o/oo

K. = 200 mg o/oo

Ca = 93 mg o/oo

5.- Troubles métaboliques :

- Cholesterol : 3 gr. o/oo (élevé)

- Protides totaux : 73.5 gr. o/oo

- Serum albumine 52 gr. o/oo A/G = 2.4

- Serum globuline 21.5 gr. o/oo

- Hyperglycémie provoquée au glucose : aucune perturbation
(0.98 - 1.60 - 1.55 - 1.40 - 0.80)

- Métabolisme basal : normal.

6.- Séroïdes urinaires (examens pratiqués dans le Laboratoire
du Professeur JAYLE)

G.B.S.13 = 23 mg/24 h.

C.G.5 = 30 mg/24 h.

P.L.G = 6 mg/24 h.

17 c.s. = 14.4 mg/24 h.

S.B.S.11 = 15.8 mg/24 h.

Folliculine : 7 γ /24 h.

Phénolstéroïdes : 30 γ /24 h.

Corticoïdes réducteurs (CORNALL) : 15.7 mg/24 h.

Créatinine : 0.78 gr./24 h.

On note donc : a) Une augmentation importante des métabolites d'origine surrénale, portant à la fois sur les glycuco.conjugués (G.B.S.13) et les sulfo. conjugués (S.B.S.11).

b) Les 17 c.s. sont modérément élevés, moins que les stéroïdes non alcooliques.

c) Elévation importante des corticoïdes réducteurs.

7.- Rétro-pneumopéritoine :

Les deux surrénales sont bien visibles et paraissent toutes deux un peu augmentées de volume.

8.- Radiographie :

RACHIS : Scoliose de grand rayon

CRANE : - Salle turque un peu allongée dans le sens antéro-postérieur

- Aplatissement du toit du sinus sphénoïdal à gauche

- 9.- Examens oculaires : - Absence des signes de compression
- Aucun rétrécissement des champs visuels

EVOLUTION.-

Une intervention directe sur l'hypophyse étant repoussée, à cause de l'hypertension, on commença, le 28 Janvier 1954, une série de séances de radiothérapie hypophysaire. Mais elle fut interrompue à la 5ème séance avant toute possibilité d'efficacité, car la malade s'est décidée brusquement rentrer chez elle le 18 Février 1954.

Devant l'aggravation progressive de son état, elle rentre de nouveau dans le service le 10 Avril 1954. On abandonne alors la radiothérapie, devant son état psychique réclamant une action rapide de la thérapeutique. On décide alors de pratiquer une surrénalectomie subtotale bilatérale en deux temps.

Les dosages hormonaux du 13 Avril 1954 donnent les chiffres suivants :

- C.B.S.13 = 10.7 mg/24 h. Inversion du rapport $\frac{C.B.S.13}{17 \text{ c.s.}} = 0.9$
- C.C.S. = 12 mg/24 h.
- 17 c.s.totaux = 11 mg/24 h. (avec augmentation de la fraction C)
- S.B.S.11 = 8.4 mg/24 h.
- Phénolstéroïdes = 40 γ /24 h.
- Corticostéroïdes (CORNALL) = 19.1 mg
- Créatinine = 0.33 gr./24 h.

On peut donc remarquer qu'après la radiothérapie une légère modification hormonale a pu être notée .

La première surrénalectomie a été pratiquée par le Docteur OBERLIN le 15 Avril 1954.

La préparation pré-opératoire fut la suivante : 50 mg de cortisone la veille de l'intervention, et 100 mg de cortisone le jour même de l'intervention.

On commença donc par la surrénale gauche, la plus accessible. L'opération se passa sans incidents.

La surrénale ne paraissait pas augmentée de volume macroscopiquement et l'extirpation de la glande fut pratiquement totale. L'examen anatomo-pathologique a confirmé la présence d'une hyperplasie fonctionnelle du cortex, de type spongiocytaire.

Le jour de l'intervention, la tension artérielle descendit à 9.5/7 (Collapsus post-opératoire immédiat).

Les suites opératoires furent des plus simples. Le lendemain de l'intervention, on administra 100 mg de cortisone et les jours suivants 50 mg, puis 25 mg jusqu'au 6ème jour.

La tension artérielle passe à 14/8 et s'y maintient jusqu'au 2 Mai 1954.

Les dosages des stéroïdes urinaires pratiqués le 26 Avril 1954 confirment l'absence quasi totale de modifications après la première surrénalectomie.

G.B.S.13 : 24.4 mg/24 h.

G.C.5. : 17 mg/24 h.

17 c.s. : 8.2 mg/24 h.

S.B.S.11 : 8.7 mg/24 h

Corticoïdes (CORNALL) : 19.6 mg/24 h.

Créatinine : 0.48 gr./24 h.

Soul, le taux des 17 c.s. s'est abaissé, alors que les corticoïdes restent au même taux qu'avant l'intervention.

En fait, l'état clinique fut peu modifié : en particulier la T.A. remonta rapidement aux chiffres antérieurs (17/11).

La seconde surrénalectomie partielle, droite, a été pratiquée par le Docteur OBERLIN le 15 Mai 1954, avec les mêmes précautions qu'auparavant. La moitié environ fut extirpée de la surrénale droite, qui ne paraissait pas augmentée de volume non plus.

Les suites opératoires passent sans trouble. L'état de la malade était très satisfaisant. Sa tension artérielle se maintenait aux environs de 13/9, mais, à partir du 5 Juin 1954, celle-ci remonta légèrement sans dépasser 16/11.

Les dosages hormonaux montrent un abaissement massif de l'élimination des stéroïdes urinaires, qui se maintient ainsi dans tous les examens pratiqués après la seconde intervention pendant quatre mois.

	<u>26 Mai 1954</u>	<u>11 Juin 1954</u>	<u>6 Sept. 1954</u>
<u>G.B.S.13</u>	9.5 mg	7.7 mg.	9.1 mg
<u>G.C.5</u>	7.5 mg	-	-
<u>17 c.s.</u>	2.4 mg	0.9 mg	1.01 mg
<u>S.B.S.11</u>	-	5.8 mg	10.4
<u>Folliculine</u>	-	-	8 γ
<u>Phénolstéroïdes</u>	-	-	25 γ
<u>Corticoïdes (CORNALL)</u>	9.6 mg	7.3 mg	7.8 mg
<u>Créatinine</u>	0.42 gr./24 h.	0.66 gr./24 h.	0.83 gr./24 h.

Le 15 Juin 1954 (un mois après la seconde surrénalectomie), la malade quitte l'hôpital avec un tableau clinique encore peu modifié : son faciès n'avait pas changé, sa tension artérielle restait un peu élevée et les douleurs diffuses persistaient.

Mais, chez elle, elle note une amélioration progressive. En revanche, les douleurs rebelles ne sont pas disparues. Une fièvre inexplicable apparaît. Un eczéma couvre l'abdomen et les membres alors que les règles n'ont pas fait leur réapparition.

Le 2 Septembre 1954, elle est admise à nouveau dans le service (3 mois 1/2 après la seconde surrénalectomie) pour confirmer les résultats de l'opération.

On note une amélioration clinique indiscutable :

- Disparition totale de l'infiltration cutanée et des masses lipomateuses
- Le visage est devenu maigre et sa teinte paraissait pâle, alors qu'une véritable desquamation cutanée est apparue.
- Le poids a augmenté : 47 kgs
- La silhouette générale paraît normale, alors que l'amyotrophie est pratiquement réparée
- L'état général est bon avec maintien d'une tension artérielle normale

14/9

Toutefois,, les douleurs persistent, en survenant par des crises paroxystiques, au niveau des articulations et de l'abdomen.

Le tableau biologique confirme en tous points le magnifique résultat clinique.

De plus, lors de son récent séjour (7 Septembre 1954), l'épreuve de la perfusion à l'A.C.T.H. a été pratiquée afin d'apprécier la réponse surrénalienne à cette sollicitation. La réponse à l'A.C.T.H. de la partie restante de la cortico-surrénale droite s'est avérée des plus faibles, ce qui laisse présager un bon pronostic pour l'avenir, car la malade se trouve donc bien en état d'insuffisance surrénale relative et bien protégée d'un nouvel hypercorticisme d'origine haute. Cependant, cette réponse n'est pas négligeable, surtout en ce qui concerne les 17 c.s., qui passent de 4,8 mg à 8 mg après l'A.C.T.H.

La malade est sortie du service le 11 Septembre 1954. Elle présentait un état de guérison complète; il ne restait plus trace de son eczéma et les arthralgies ont diminué.

Toutefois, étant donné les résultats de dosage des stéroïdes urinaires et l'existence des signes cliniques pouvant être mis sur le compte d'une insuffisance surrénale relative, il lui fut prescrit de petites doses de cortisone : un seul comprimé de 10 mg par jour.

Les examens biologiques pratiqués en Septembre 1954 donnent les résultats suivants :

- Cl : 3.78 gr. o/oo
- Na : 3.82 gr. o/oo
- K : 0.183 gr.o/oo

Formule sanguine : G.R. = 3.800.000 Hb = 75 % V.G. : 0,98

G.B. = 7.200

Eosino : 176 par mm³

Poly neutro -	60 %
Eosino.	9 %
Baso.	2 %
Lympho.	38 %
Mono.	1 %

Le 8 Février 1955, Mme COZ ... revient pour un examen de contrôle. Elle pèse à ce moment 45 kilos, alors que sa tension artérielle reste normale, à 15/9. La disparition de l'hyperpilosité faciale est évidente, alors que la peau est devenue lisse. De même, il n'y a plus de pilosité sur les cuisses. Ses règles sont devenues régulières, quoique très minimales. Les manifestations cutanées ont disparu. Dans l'ensemble, elle se sent très bien, en dehors de quelques céphalées unilatérales, de quelques troubles de transit, et de quelques engourdissements dans les mains. En revanche, elle ne se plaint plus des arthralgies et des douleurs vertébrales.

Les examens de laboratoire du 8 Février 1955 nous ont donné les résultats suivants :

Créatinine : 0.95 gr./24 h.

3 α stéroïdes : 17 mg/24 h.

Pregnandiol : 3.9 mg/24 h.

17 octo-stéroïdes : 4.6 mg/24 h.

Folliculine : 10 γ /24 h.

Corticoïdes (CORNALL) : 14.3 mg/24 h.

OBSERVATION N° 3

Mlle GAR,,, âgée de 26 ans, entre dans le service du Prof. DECOURT le 24 Novembre 1952 pour une hypertension artérielle, découverte fortuitement en Avril 1952 à l'occasion d'une appendicectomie. La tension maxima était alors de 22 cm.

ANTECEDENTS

- En dehors d'une diphtérie à 9 ans, d'une broncho-pneumonie à 10 ans, et d'angines à répétition, elle était toujours bien portante. Toutefois, elle était nettement plus grosse que ses camarades à l'école.

- Réglée à 12 ans, les règles sont assez régulières, avec parfois un léger retard.

- Une débilité mentale frappe la malade, ce qui rend difficile l'interrogatoire. Elle a suivi très irrégulièrement l'école jusqu'à 13 ans, mais ne sait ni lire, ni écrire. Elle est incapable de situer les faits dans le temps.

- Du point de vue familial, on note que sa mère est hypertendue (Max. : 20) et que l'une de ses deux sœurs est grosse. Toutefois, le niveau intellectuel de la famille est apparemment normal.

A SON ENTREE DANS LE SERVICE, elle présentait :

- une légère dyspnée d'effort, remontant à l'âge de 12 ans, époque où le médecin l'aurait trouvée trop grosse.

- des céphalées occipitales, à maximum matinal, et à l'effort, presque continues, depuis un an surtout.

- des vertiges de nature imprécis

- Il est toutefois à noter qu'elle présente une myopie importante dès l'enfance.

L'EXAMEN CLINIQUE :

1.- MORPHOLOGIE :

- Taille : 1 m.53

Poids : 66 kgs 400

- Les membres, ainsi que les mains et les pieds sont courts

- Le tronc est épais, Le ventre bombe en avant. Il existe une légère cyphose dorsale.

- Les seins, bien développés, sont un peu tombants

- Le cou est court.

- S.B.S.11 : 16.9 mg/24 h.
- Corticoïdes (GORNALL) : 22.4 mg/24 h.
- Créatinine : 1.65 gr./24 h.

6.- L'épreuve de THRON, pratiquée le 21 Janvier 1953, est légèrement positive après avoir administré 25 mg de Cortisone quatre fois en 48 h.

7.- Le rétro-pneumo-péritoine est négatif

EVOLUTION.-

La malade est mise au repos, avec un régime normal, sans aucune médication hormonale en dehors d'Aspirine et de Sonéryl le soir. La tension artérielle reste encore élevée et oscille entre 22/14 et 26/16.

Le 4 Février 1953, la malade est soumise à un traitement par la Cortisone : 100 mg par jour du 4 au 11 Février, 50 mg par jour du 11 au 18 Février. Ce traitement entraîne peu de modifications de la tension artérielle, qui se stabilise autour de 21/15, sans avoir aucun effet, toutefois sur la morphologie générale ou sur les électrolytes. En revanche, le taux des 17 c.s. tombe à 7.8 mg le 17 Février 1953, mais remonte progressivement de nouveau à 15 mg après l'arrêt de la Cortisone.

Une seconde cure hormonale par la Cortisone (50 mg par jour) est entreprise du 4 au 14 Mars 1953, entraînant une nouvelle chute du taux des 17 c.s. de 15.6 mg à 6 mg, sans avoir aucun effet sur les F.S.H., qui restent comprises entre 5 et 25 U.S. Cependant, comme la T.A. s'élève à maxima 27, le traitement hormonal est interrompu, alors qu'une intervention chirurgicale sur une surrénale est envisagée.

Divers dosages hormonaux sont faits auparavant, le 23 Mars 1953, le taux des 17 c.s. urinaires était : 5.6 mg/24 h.

Le 4 Avril 1953, une surrénalectomie subtotale gauche est pratiquée par le Docteur OBERLIN. On enlève les deux tiers d'une surrénale d'aspect macroscopique normal, mais dont l'examen histologique révèle un cortex hyperactif, non tumoral, dans lequel l'hyperplasie de la zone réticulée est particulièrement nette.

Les suites opératoires sont simples. La malade est traitée par Cortisone, D.O.C.A., serum salé intra-veineux et adrénaline. Au bout de quelques jours, la T.A. se stabilise à 19/12. Un pneumothorax gauche entraîne quelques crises de suffocations qui s'atténuent progressivement pour disparaître vers fin avril.

Au mois de Mai 1953, on note quelques améliorations :

- La tension artérielle se stabilise autour de 19/13.
- Le poids diminue de 3 kilos.
- L'aspect intellectuel semble meilleur.

- Le dosage des 17 c.s. le 7 Mai 1953 est de l'ordre de 9.6 mg.

Mais une hausse croissante des 17 c.s. fait pratiquer une seconde surrénélectomie subtotale droite par le Docteur BOREAU, le 30 Mai 1953. On en enlève la moitié. L'aspect microscopique est semblable à celle enlevée antérieurement.

Les suites opératoires sont simples, la malade recevant, pendant les deux premiers jours, du syncoortyl (10 gr.); les quatre jours suivants 25 mg, puis 75 mg, 75 mg, 25 mg de cortisone, en plus des thérapeutiques habituelles de réanimation.

Quinze jours après l'intervention, le taux des 17 c.s. tombe à 5.8 mg/24 h. Les électrolytes présentent alors les taux suivants :

- Cl.glob. : 2.16 gr. o/oo Cl. plasm. : 3.90 gr.o/oo

Rapport : 0.55

- Na : 2.95 gr. o/oo

- K : 190 mg o/oo

Une infection urinaire à colibacille cède rapidement à la streptomycine.

Les dosages hormonaux pratiqués le 1^{er} Juillet 1953 montrent une persistance de l'amélioration après l'intervention :

- G.B.S.13 16.2 mg/24 h.

- G.C.5. 20 mg/24 h.

- 17 c.s. 5.95 mg/24 h.

- Corticoïdes 7.17 mg/24 h.

(GORNALL)

OBSERVATION N° 4

Mlle HUL..., âgée de 38 ans, est adressée au service du Professeur DECOURT le 18 Janvier 1954 pour une obésité brusque de 15 kilos, une tension artérielle élevée, dont le maxima passait de 14 à 20 en deux ans, pour des troubles des règles et pour une hypertrichose à évolution progressive.

ANTECEDENTS

Rien de particulier, en dehors du fait qu'elle a été soignée pour lymphatisme dans sa première enfance. En outre, on note qu'elle a grossi à la période prépubérale.

Réglée depuis l'âge de 13 ans, les règles étaient toujours irrégulières : retard de 15 à 21 jours, saute volontiers de 2 ou 3 cycles; néanmoins, ses règles étaient toujours abondantes.

HISTOIRE DE LA MALADIE ACTUELLE

Depuis deux ans, elle a grossi brusquement de 10 à 15 kilos, tandis qu'auparavant elle pesait seulement 65 kgs. Sa tension artérielle a augmenté également, de maxima à 14, il y a trois-quatre ans, à une maxima de 20 actuellement. En même temps, des bouffées de chaleur, quelques céphalées, ainsi que des éblouissements, ont fait leur apparition. Les règles, toujours irrégulières, sont devenues de moins en moins abondantes vers l'âge de 25 ans. Un certain degré d'hirsutisme est apparu, sous forme de duvets. Mais, dès lors, l'hypertrichose a évolué progressivement pour prendre l'aspect de véritables poils à son entrée à l'hôpital.

Par ailleurs, elle se plaint de douleurs dorsales, sur la colonne vertébrale, surtout le matin au réveil et le soir à la fatigue. Son appétit semble avoir diminué, en même temps qu'une polyurie discrète est apparue.

L'EXAMEN CLINIQUE

pratiqué le 18 Janvier 1954, révèle :

- 1.- Une taille de 1 m. 65, un poids de 80.5 kgs
- 2.- L'obésité est diffuse
- 3.- La tension artérielle est élevée, à 21/12, alors que le coeur est normal;
- 4.- Une hypertrichose sur la lèvre supérieure (qui est rasée), sur les membres (qui sont épilés) et légèrement sur les joues et sur les seins. Le triangle pubien est nettement masculin.

- 5.- Le faciès est de type androïde et non cushingien
(prouvé par le morphogramme)
- 6.- La colonne lombaire est douloureuse.
- 7.- Mais, en revanche, absence de toute vergeture.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

révèlent, en Janvier 1954 :

- 1.- Electrolytes :
 - Urée sanguine à 0.15 gr. o/oo
 - Cholesterol à 1.83 gr. o/oo
 - Protides : 81 gr. o/oo
 - Cl.plasm. 3.9 gr. o/oo Cl. globul. : 2.20 gr.o/oo
Rapport : 0.56
 - Na : 3.65 gr. o/oo (18/1/54)
3.32 gr. o/oo (6/2/54)
3.65 gr. o/oo (24/3/54)
 - K : 0.177 gr. o/oo (18/1/54)
0.165 gr.o/oo (6/2/54)
0.183 gr.o/oo (24/3/54)

- 2.- Formule sanguine (normale)

G.R. 5.090.000	Hb : 90 %	V.C. : 0.88
G.B. 9.600	Poly neutro : 69 %	
	eosino : 2 %	
	base : 1 %	
	Monocytes : 3 %	
	Lymphocytes : 25 %	

- 3.- Dosage hormonal (23/1/54)

17 c.s. totaux : 24 mg/24 h. (très élevés)

(L'élévation est portée surtout sur la fraction A, qui est de l'ordre de

17 c.s. B = 2.4 mg/24 h.

15 mg/24 h.

17 c.s. C = 7.8 mg/24 h.

Corticoïdes (GORNALL) : 17.5 mg/24 h. (élevés)

G.C.5. : 8.7 mg/24 h.

Pregnandiols : 8.55 mg/24 h.

Créatinine : 1.36 gr/24 h.

- 4.- Hyperglycémie provoquée : 1.10 - 1.30 - 1.35 - 1.70 - 1.05.

EVOLUTION

L'épreuve de la cortisone est pratiquée par l'administration intra-musculaire de 100 mg de cortisone pendant 7 jours. De nouveaux dosages hormonaux pratiqués le 16 Février 1954, montrent que l'épreuve reste négative :

17 c.s. totaux : 30,2 mg/24 h.

Corticoïdes (GORNALL) : 17,4 mg/24 h.

G.C.5. : 34 mg/24 h.

Créatinine : 1.7 gr./24 h.

Après une nouvelle administration de cortisone per os, pendant 8 jours, l'épreuve reste encore sans effet.

Une pneumo-rétro-péritoine avec des tomographies, qui est pratiquée à ce moment, révèle l'existence d'une volumineuse surrénale gauche, qu'on décide de resequer.

Le contrôle de dosages hormonaux préopératoire, pratiqué le 23 Mars 1954, donne les résultats suivants :

<u>17 c.s.</u> :	14.8 mg/24 h.
<u>G.C.5</u> :	20 mg/24 h.
<u>Créatinine</u> :	0.93 gr./24 h.

Le 27 Mars 1954, une surrénalectomie partielle gauche a été pratiquée par le Dr OBERLIN. Il enlève les 4/5 de la glande gauche, d'aspect hyperplasique, macroscopiquement et histologiquement.

Les suites opératoires ont été normales. La malade quitte l'hôpital, un mois plus tard, avec un bon état général; les règles deviennent régulières.

Le dosage hormonal pratiqué le 10 Avril 1954 révèle également une amélioration.

<u>Créatinine</u> :	1.04 gr./24 h.
<u>17 c.s.</u> :	7.2 mg/24 h.
<u>G.C.5.</u> :	20 mg/24 h.
<u>Corticoïdes</u>	
<u>totaux</u> :	6.3 mg/24 h.
<u>11 oxysté-</u>	
<u>roïdes</u> :	4.2 mg/24 h.

Toutefois, vers fin Juin 1954, elle revient pour des vomissements, le matin, à jeun, et avant les repas; des céphalées frontales ou occipitales suivies de douleurs rachidiennes; de l'insomnie; des syncopes, surtout 10 jours avant ses règles.

En Août 1954, on note une amélioration de ces troubles

Depuis Octobre-Novembre, elle a de nouveau tous ces troubles avec, en plus, des troubles visuels et auditifs, qui rétrocedent plus tard.

Par contre, une nette amélioration générale est constatée en Décembre 1954.

- Le poids tombe à 71.8 kilos
- La tension artérielle est de l'ordre de 16/10
- Les règles sont régulières : tous les 30 jours, pendant 3 à 4 jours, avec des caillots et précédées de douleurs du ventre et des seins.

- Néanmoins, la malade reste très anxieuse, et la moindre contrainte fait apparaître les troubles subjectifs.

Les examens de laboratoire du 7 Décembre 1954 confirment l'amélioration de l'état général :

1.- Cl.plasm. 3.75 gr. o/oo

2.- Na 3.16 gr. o/oo

3.- K 0.197 gr. o/oo

4.- Formule sanguine :

G.R. : 4.050.000 Hb : 78 % V.G. : 0.96

G.B. : 7.300

Meta Myelo Neutro : 1 %

Poly neutro : 78 %

Monocytes : 2 %

Lympho. 19 %

5.- Dosages hormonaux (8/12/54)

17 c.s. : 12.2 mg. / 24 h.

Corticoïdes

(PORTES & SILBER) 9 mg

Pregnandiols : 10 mg

Créatinine : 1.89 gr./24 h.

3 x stéroïdes : 33.3 mg/24 h.

Le 1^{er} Février 1955, elle revient au service pour examen de contrôle. Elle se plaint encore surtout de troubles fonctionnels : angoisse, insomnie, anxiété⁺⁺, fatigue, douleurs abdominales, troubles digestifs dépendant du régime, des malaises avec deux fois perte de connaissance.

En revanche, les règles sont régulières et la tension artérielle est de l'ordre de 16.5/10.

Ces troubles fonctionnels n'étant pas surrénaliens, on pourra, peut-être, les rattacher à une réaction post-opératoire tardive.

En tout cas, le Professeur DECOURT a jugé que la rémission obtenue après la première opération a été suffisante pour qu'une seconde surrénalectomie partielle ne soit pas envisagée pour le moment.

OBSERVATION N° 5

Mlle BCU . . . , âgée de 40 ans, vient en Juillet 1953, consulter le Professeur DECOURT pour obésité, hypertrichose et troubles mentaux.

ANTECEDENTS

Après une naissance normale (poids : 3.5 kg.) la première enfance se passe sans incident. Ce n'est qu'à 9 ans que l'on est frappé de son engraissement.

Dès l'âge de 12 ans 1/2, elle est réglée régulièrement (4/28) jusqu'à l'âge de 18 ans. Mais, en même temps, elle continuait de grossir pour atteindre, à 18 ans, le même poids que le jour de sa consultation (89,300 Kgs.)

A 18 ans, on note un certain "désir de grossesse". Après une période de métrorragies (règles tous les 10,15 jours), les règles deviennent peu abondantes, puis une aménorrhée s'installe pendant plusieurs années.

Dès l'âge de 15 ans, une hypertrichose marquée couvre les jambes, puis, vers 17-18 ans, il y a une apparition de poils sur la face et sur le thorax.

En dehors des troubles mentaux (arriération évidente) elle a eu, un an auparavant, deux périodes d'excitation avec colère et hallucinations, qui lui ont valu une série d'électro-chocs. Par ailleurs, la malade est assez sociable, mais elle ne sait ni lire, ni écrire.

L'EXAMEN CLINIQUE

pratiqué le 8 Juillet 1953 révèle :

1.- Une hypertrichose très marquée, type masculin . On trouve des poils sur la face, la lèvre supérieure et les joues (elle se rase), sur le thorax et le bas abdomen; sur les jambes et sur les cuisses (où les poils sont longs et durs). Par contre, les cheveux sont raréfiés et elle présente une cavité frontale importante, remontant à 20 ans.

2.- Une obésité considérable de 89.300 kgs. pour 1 m.55 de taille.

On la soumet à un régime alimentaire qui ramène son poids à 83.500 kgs.

Le 14 Septembre 1953, lorsqu'elle entre dans le service pour des examens complémentaires :

1.- La tension artérielle est alors de l'ordre de 27/15 , sans troubles cardiaques.

- 2.- Le fond d'oeil révèle une sclérose artérielle, avec une rétinite.
- 3.- L'obésité est diffuse, touchant les membres, le tronc et la face.
- 4.- La peau est lisse, et non épaissie
- 5.- L'hypertrichose couvre les cuisses, le thorax, les seins, la face (barbe et moustache, obligeant la malade à se raser tous les deux jours). Les poils pubiens remontent en triangle jusqu'à l'ombilic.
- 6.- Les seins sont développés normalement, mais les aréoles sont très larges, mal limitées et peu pigmentées.
- 7.- Les organes génitaux présentent une hypertrophie des grandes lèvres, avec un vagin très développé. L'uterus est normal, ainsi que les ovaires (démontré par ocelloscopie)

LES EXAMENS PARACLINIQUES

pratiqués en Septembre, Octobre 1953, donnent les résultats suivants :

1.- Troubles métaboliques :

- Urée sanguine : 0.25 gr. o/oo
 - Cholesterol : 2.25 gr. o/oo
 - Hyperglycémie provoquée : 1.29 - 2.02 - 1.23
 - Hyperglycémie à l'adrénaline : 1.30 - 1.57 - 0.95
 - Chl. plasm. : 3.74 gr. o/oo Rapport : 0.56
 - Chl. glob. : 2.12 o/oo
 - Na : 2.95 gr. o/oo
 - K : 0.16 gr. o/oo
 - Protides totaux : 64.5 gr. o/oo
- (serum albumine : 40.5 gr. o/oo
(serum globuline : 24 gr. o/oo
(Rapport A / G : 1.68

2.- Formule sanguine :

G.R. : 4.340.000 Hb = 80 % V.C. : 0.92

G.B. : 9.600

Poly neutro : 56 % (diminués)
Poly eosino : 2 %
Lympho. : 36 % (augmentées)
Mono. : 6 %

3.- Dosages hormonaux

F.S.H. : reportée négative à 6 U.

Créatinine : 2.8 gr/24 h.

17 c.s. : 21,2 mg o/oo (impossibilité d'avoir les urines de 24 heures)

G.B.S.6 : 28.4 mg o/oo

G.B.S.13 : 13.2 mg o/oo

G.C.6. : 15.2 mg o/oo

4.- Electro-Encephalogramme : tracé normal

5.- Encephalographie gazeuse (16/10/53)

Cavités légèrement dilatées

6.- Pneumo-retro-peritoine :

Surrénale gauche : normale

Surrénale droite : augmentée de volume

On décide alors de pratiquer une lombotomie exploratrice. Les préparations préopératoires consistaient en : 50 mg de cortisone la veille de l'intervention, ainsi que 100 mg de cortisone + 5 mg de syncortyl le matin de l'opération.

Le 2 Novembre 1953, une surrénalectomie subtotale droite a été pratiquée par le Dr OBERLIN. Il enlève environ la totalité de la surrénale droite, qui apparaît hyperplasique.

Les suites opératoires sont assez simples, en dehors d'un léger état de collapsus, traité par solucamphre, coramine et pressyl.

Le traitement post-opératoire a été appliqué par l'administration de :

1.- Cortisone par voie intra-musculaire

- 50 mg, deux fois par jour, le jour même de l'intervention

- 50 mg, trois fois par jour, le second jour

- 50 mg, le matin, et 25 mg le soir, le 3ème jour

- 25 mg, deux fois par jour, le 4ème jour post-opératoire.

2.- 500 cm³ de serum glucosé par voie intra-veineuse, le jour de l'intervention.

- 3.- 500 cc de serum salé isotonique, par voie sous-cutanée, le lendemain de l'intervention.

Après l'intervention, on note les résultats suivants :

- 1.- La malade est moins agitée, sans périodes d'excitation
- 2.- Le T.A. est oscillante, mais paraît plus basse dans l'ensemble
- 3.- L'hirsutisme n'est pas modifié, mais la malade ne se rase plus.
- 4.- Le poids est stationnaire
- 5.- Des accès de vaso-dilatation faciale apparaissent, avec une sudation abondante et une infection conjonctivale.
- 6.- L'hyperglycémie provoquée (9-11-53) montre une tolérance accrue au glucose :

(0.72 - 1.09 - 1.38 - 1.16 - 0.98)

- 7.- Le dosage des 17 céto-stéroïdes urinaires (14-11-53) est de l'ordre de 7.3 mg/24 h., soit 9.1 mg.o/oo

- 8.- Des dosages hormonaux plus complets ont été pratiqués le 16-11-53 par le Professeur JAYLE :

- Créatinine : 1.10 gr/24 h.
- G.B.S.13 : 12.5 mg/24 h.
- G.C.5 : 30.5 mg/24 h.
- 17 c.s.totaux : 9.2 mg/24 h.
 - (fraction A : 4 mg/24 h.
 - (fraction B : 2.2 mg/24 h.
 - (fraction C : 2.6 mg/24 h.
- Folliculine : traces
- Corticoïdes (GORNALL) : 7.8 mg/24 h.

Le 1^{er} Décembre 1953, les résultats étant jugés satisfaisants par le Professeur DECOURT, la malade quitte l'hôpital. En effet, les dosages hormonaux et huméraux sont redevenus normaux. Mais il persiste encore une hypertension légèrement moins élevée qu'avant l'intervention. Par ailleurs, on est frappé par l'amélioration psychique : la malade est plus calme, on peut converser avec elle (opposition manifeste avec son état psychique à l'entrée). Toutefois, elle reste désorientée dans le temps. L'encéphalographie gazeuse semble montrer un certain degré d'atrophie cérébrale.

Le 27 Avril 1954, elle rentre pour un nouveau séjour. Sa mère la trouve plus calme. Son psychisme est amélioré. Mais la T.A. reste élevée à 20/13.

Le 12 Mai 1954, de nouveaux dosages hormonaux donnent les chiffres suivants :

- Créatinine : 0.72 gr./24 h.
- 3~~4~~ stéroïdes : 9.2 mg/24 h.
- C.C.5 : 12 mg/24 h.
- 17 ceto-stéroïdes : 5.2 mg/24 h.

On décide alors de réintervenir sur la glande contro-latérale

Le 16 Mai 1954, le Dr OBERLIN enlève les deux tiers de la sur-rénale gauche. Les suites opératoires passent sans trouble. La Tension artérielle est alors de l'ordre de 13/9.

Les dosages hormonaux après l'intervention (26 Mai 1954) montrent une amélioration notable :

- Créatinine : 0.69 gr.o/oo
- 3~~4~~ stéroïdes : 8.25 mg/24 h.
- C.C.5 : 12 mg/24 h.
- 17 ceto-stéroïdes : 3.2 mg/24 h.
- Corticoïdes (GORNALL) : 8.8 mg/24 h.
- Corticoïdes (PORTER + SILBER) : 2.1 mg/24 h.

Melle BOU ... quitte ainsi le service le 30 Mai 1954

B.- QUELQUES OBSERVATIONS

DE LA LITTERATURE MEDICALE

OBSERVATION N° I

(Publié par Supperman, Bornstein,
Forbes, Cope et Albricht (59))

En Mai 1945, une fillette âgée de 13 ans, est hospitalisée pour un arrêt de croissance et une obésité rapide, atteignant déjà 55 k.5 pendant l'été 1944. Ces troubles sont déclarés chez elle depuis deux ans (dès l'âge de 11 ans). En suivant un régime spécial pendant la dernière année, son poids tombe à 44 k., alors que la taille est de 1 m 43. En dehors de cela, rien n'a été signalé.

EXAMENS CLINIQUES :

L'examen physique, pratiqué à ce moment, montre :

- une obésité tronco-faciale et supra-pubienne (Poids : 46 kgs 1/2.)
- Taille : 142 cm.
- Tension artérielle : 15.6/9.8
- Mais pas de signes neurologiques.

EXAMENS PARA-CLINIQUES

- 1) L'examen radiologique a révélé à ce moment une selle turque plutôt petite
- 2) Le métabolisme basal est à - 5%
- 3) La glycémie est à 0.94 gr./100
- 4) Ca = 108 mg 100
- 5) Cholesterol = 2.27 gr. 100

Sur la base de ces examens, on porte le diagnostic d'un adénome basophile hypophysaire, et on la soigne par une Roentgenthérapie hypophysaire, qu'on applique par trois séries, chacune de 12 séances.

Six mois après la roentgenthérapie, il n'y avait pas grand changement dans son état. A ce moment, l'examen clinique révèle une obésité de l'abdomen et de la face, ainsi que quelques vergetures pourpres abdominales. Mais il n'y avait ni acné, ni érythrose cutanée, ni hypertension artérielle (10/6). En conclusion, son apparition n'était pas typique, mais faisait toutefois penser à un Syndrome de CUSHING. A ce moment, même, on constate l'apparition de poils pubiens et axillaires.

Les résultats des examens radiologiques sont semblables à ceux de Mai 1945, l'âge osseux était alors de 13 ans et trois mois.

Les examens de laboratoire montrent à ce moment :

1.- Hyperglycémie provoquée : 0.91 - 1.05 - 1.2 - 1.18- 1.03
0.96

→ élévation de la tolérance au glucose

2.- Na = 140.8 mEq/l.

3.- K = 5.5 mEq/l.

4.- Cl = 96 mEq/l.

5.- 17 c.s. = 2.7 mg/24 h.

6.- 11 oxyst. = 0.33 mg/24 h.

7.- F.S.H. = 5 m μ /24 h.

8.- Formule sanguine : G.B. = 12,400 Lympho : 20 %

9.- Cholesterol : 3.05 gr. o/oo

La conclusion portée à ce moment là n'était pas en faveur du Syndrome de CUSHING, mais d'un hypothyroïdisme (surtout devant le taux élevé de Cholesterol). Par conséquent, on a recommandé une thérapeutique thyroïdienne ainsi qu'un régime pour réduire l'obésité.

EVOLUTION

En Avril 1946, elle revient à l'hôpital, avec la même taille qu'auparavant, mais ayant perdu 5 kilos. Toutefois, il n'y avait aucun changement dans son état physique.

Elle revient, en Juillet 1946, après avoir arrêté le traitement thyroïdien en Mai. Sa T.A. est de 12/8, alors que ses vergetures ont pratiquement disparu. Il n'y avait aucun autre changement, apparemment. Les données de laboratoire ont montré :

1.- Formule sanguine : G.B. : 10.800 Lympho : 18

2.- Na = 140.7 mEq / l.

3.- K = 4.6 mEq/l.

4.- Cholesterol = 2.78 gr./l.

5.- 17 c.s. = 4.4 mg/24 h.

6.- 11 ox.st. = 1.02 mg/24 h.

7.- F.S.H. = 6.5 à 13 m μ /24 h.

En Septembre 1946, elle a diminué d'un cm. de taille et a augmenté de 3 k.800. Elle n'avait pas encore ses règles. L'examen physique

découvre une légère hyperpilosité sur les bras, ainsi qu'un acné frontal modéré. On a continué le traitement par les extraits thyroïdiens, ainsi que par la méthyltestostérone pendant trois mois encore. On ajoute plus tard 0.5 mg par jour de Stilbestrol, on diminue la méthyltestostérone à 10 mg. par jour, 4 jours par semaine, alors qu'on augmente les extraits thyroïdiens à 100 mg par jour.

En Avril 1947, elle a augmenté d'1 cm.5 de taille et d'1 kilo de poids. Elle n'avait eu qu'une fois ses règles, après avoir pris le Stilbestrol. Il n'y a pas de changement constatés à l'examen physique. L'acné persiste encore, l'hypertrichose a gagné la face. Les examens de laboratoire montrent une diminution (probablement due à la testostérone) de l'excrétion urinaire des 17 ceto-stéroïdes qui sont à 2 mg/24 h. On arrête alors le traitement par la méthyl testostérone tout en continuant le traitement thyroïdien et en instituant un traitement cyclique par le stilbestrol.

En Décembre 1947, elle revient de nouveau. Les règles ont apparu, en Juin et Juillet, grâce au stilbestrol. La T.A. est montée à 14/10.6. La face est légèrement rouge, alors que le clitoris est un peu hypertrophié. Les autres examens restent les mêmes. On prescrit alors un régime de 1.200 calories et de l'amphétamine.

Six mois plus tard, en Juin 1948, pas de changement pour la taille, le poids ou la T.A.. La malade est obèse, présentant de l'acné sur la face et les épaules. L'hirsutisme apparaît sur la lèvre supérieure, le menton et les joues. Les vergetures pourpres sont toujours présentes sur l'abdomen. C'est alors que le diagnostic de Syndrome de CUSHING est posé.

La tolérance à l'insuline est normale. Le pneumo-péritoine ne montre ni tumeur, ni hyperplasie. L'âge osseux est alors de 16 ans.

D'autres examens ont été pratiqués le 28 Décembre 1948. Ils aboutissent à la même conclusion : T.A. : 14.5/12. Les données de laboratoire ont confirmé ce diagnostic :

- 1.- 17 c.s. = 9.2 mg/24 h.
- 2.- 11 oxy-s. = 0.69
- 3.- F.S.H. < 6.5 m μ /24 h.
- 4.- Formule sanguine : G.B. = 13.000
Lympho = 16 %
Eosino = 8 %

5.- La radiographie vertébrale révèle un certain degré d'ostéoporose.

C'est sur ces bases qu'on recommande alors une exploration chirurgicale, en prescrivant, entre temps, un régime faible en calories, ainsi que du chlorure de potassium.

En Février 1949, on explore chirurgicalement la surrénale gauche qui apparaît normale. On enlève la moitié de la glande. Microscopiquement il n'y a aucune preuve d'une hyperplasie ou d'une hypertrophie cortico-surrénale.

Les suites post-opératoires ont été simples et la malade a quitté l'hôpital le 2 Mars 1949.

En avril 1949, un examen de contrôle révèle une augmentation du poids alors que la taille est inchangée. La T.A. est à 12.8/10.8. Il n'y a pas grand changement dans sa morphologie. Toutefois, le Cl. sérique est augmenté à 110 mEq/l.

On décide alors d'intervenir sur la surrénale droite. Le 19 Mai 1949, on pratique une hémisurrénectomie droite. Les examens macroscopiques et microscopiques de la glande ont été négatifs.

Le 15 Juillet 1949, le poids tombe à 56 kilos. La T.A. est à 12 /9.5. Le 17 c-s est tombé à 1.4 mg/24 h. et les 11 oxystéroïdes à 0.25 mg/24 h. La morphologie générale est changée également : la face est plus maigre et moins rouge.

Le 8 Août 1949, on a constaté la perte de 2,3 k. et le gain d'1 cm. La T.A. est à 12/8.5. La pilosité a diminué sur la face, les bras et les jambes. La face est moins bouffie. Les vergetures abdominales ont diminué d'intensité, mais la graisse abdominale ne s'est pas encore effacé. La pilosité pubienne prend une allure féminine, alors que les seins se développent. La malade présente pour la première fois une menstruation spontanée.

Le 25 Août 1949, les signes de Syndrome de CUSHING ont presque totalement disparu.

Le 8 Septembre 1949, le taux des 17 ceto-stéroïdes urinaires est de 4.2 mg/24 h.

Le 15 Octobre 1949, d'autres améliorations s'annoncent. Il y a une augmentation de la taille et une diminution du poids. La T.A. est tombée à 10.5/6.5, alors que les 17 c.s. urinaires montent à 5.2 mg/24 h.

Dès lors, l'amélioration a été progressive, de façon que, vers Avril 1950, on est en présence d'une fille de 19 ans, absolument normale.

En Juin 1952, un examen de contrôle la trouve normale, à l'exception de l'obésité. Les règles sont régulières. Aucun signe de récurrence n'a été constaté à cet examen.

OBSERVATION N° II

(Service médical, Hôpital universitaire
de Cleveland, Ohio, (U.S.A) (1))

Une femme de 38 ans est hospitalisée à l'Hôpital Universitaire de CLEVELAND, le 30 Septembre 1952, pour obésité et hirsutisme.

Une exploration chirurgicale a permis d'établir l'absence de tumeur ovarienne ou surrénale.

En dehors de l'obésité et de l'hirsutisme, le tableau clinique présente une hypertension artérielle, des troubles psychiques et l'apparition d'un diabète. La courbe exagérée de la glycémie, ainsi que l'augmentation de l'excrétion urinaire des 17 ceto-stéroïdes (25.87 mg/24 h.) font porter le diagnostic d'hypercorticisme et décider une surrénalectomie bilatérale.

Les préparations préopératoires comportaient : 100 mg de testostérone par jour pendant trois semaines; 100 mg de cortisone par voie intra-musculaire à 14.00 h et à 20.00 le jour qui a précédé l'opération, ainsi qu'une heure avant celle-ci; enfin 50 mg de cortisone per os et 100 mg par voie intra-musculaire ont été administrés une demi-heure avant l'intervention.

Une surrénalectomie bilatérale totale en deux temps a été pratiquée sous une anesthésie intra-trachéale et oxygène. Le prélèvement du sang des veines surrénaliennes centrale et périphérique et le dosage hormonal mettent en évidence la présence de 2.36 mg o/oo de corticostérone et de 8.5 mg. o/oo d'hydrocortisone, soit le triple des chiffres habituellement trouvés chez les malades ayant eu la même préparation pré-opératoire, mais surrénalectomisées pour cancer métastatique du sein. Dans le sang périphérique, le taux de la corticostérone est de l'ordre de 213 mg o/oo, alors que celui de l'hydrocorticostérone est de 484 mg o/oo, donc quatre fois plus élevé que dans le sang veineux périphérique des sujets normaux. Macroscopiquement, les surrénales étaient hyperplasées, pesant 16 gr. à droite, 14 gr.5 à gauche, alors que les deux glandes ensemble pèsent normalement 10 gr. Histologiquement, il y avait une hyperplasie diffuse et nodulaire du cortex.

Les soins post-opératoires consistent en l'administration de 50 mg de cortisone par voie intra-musculaire toutes les quatre heures le jour de l'opération; une perfusion intra-veineuse de serum glucosé à 10 %. Les jours suivants, la dose de la cortisone a été progressivement abaissée, de façon qu'au troisième jour post-opératoire, on n'a administré que 50 mg de cortisone toutes les 6, 8 et 12 heures; puis, pendant trois jours, 25 mg deux fois par jour.

Les suites opératoires ont été simples, sauf pour un léger ileus. Au 6ème jour, la glycémie à jeun était de l'ordre de 1.99 g/oo, alors que la glycosurie disparaissait totalement après le 11ème jour.

Les menstruations, irrégulières avant la surrénalectomie, étaient normales dans les quatre mois qui l'ont suivie.

Après la sortie de l'hôpital, le malade continuait à recevoir deux fois par jour 25 mg de cortisone per os.

En Février 1953, le malade est revenu à l'hôpital pour ablation d'un petit kyste du sein gauche. Cette opération fut simple, sous le couvert de la cortisone. Un traitement d'entretien de 37.5 mg de cortisone par jour a été institué.

A ce moment-là, la tension artérielle était à 13/8. Le taux de sodium sérique étant de 130-135 mEq/litre. On conseille d'augmenter la ration du sel, sans dépasser 5 gr. de ClNa par jour. On implante des pellets de 75 mg de désoxycorticostérone. Par la suite, la natrémie reste remarquablement stable.

En Novembre 1953, on note une baisse de la tension artérielle à 12/7.2, ainsi qu'une disparition quasi-totale de l'acné et de l'hirsutisme. Par ailleurs, il y a une amélioration de l'état psychique (hallucinations et idées paranoïaques). On limite alors le traitement à des doses d'entretien de cortisone seule, la D.O.C.A. est devenue inutile.

Ainsi, la surrénalectomie totale bilatérale a réussi à assurer une amélioration spectaculaire des manifestations d'hypercorticisme, aussi bien que les syndromes biologiques et métaboliques.

OBSERVATION N° III

(Publiée par P. Klotz et J. Avril
dans la Semaine des Hôpitaux, Paris, 1955, 3, 428)(56))

Madame D ..., sans profession, âgée de 51 ans, entre dans le service pour obésité avec diabète. L'obésité s'est constituée à la puberté, en même temps qu'apparaissait une pilosité exagérée du visage. Quant au diabète, c'est seulement à l'âge de 41 ans qu'il se révèle par ses premières manifestations : prurit vulvaire et claudication intermittente des membres inférieurs. La malade pèse alors 90 k.

A l'âge de 45 ans, premier traitement de ce diabète, soit quatre ans après le début clinique, alors qu'était déjà apparue une artérite des membres inférieurs et une hypertension artérielle.

EXAMEN CLINIQUE

révèle :

- Obésité (70 k.500 pour 1 m.62)
- Faciès rouge, arrondi, avec une moustache et une barbe bien fournies obligeant la malade à se raser. La voix est grave.
- L'obésité prédomine également au tronc et à la racine des membres, sur le ventre vergetures banales après grossesses. Les membres sont recouverts de poils, disposition masculine des poils pubiens. Organes génitaux normaux.
- Appareil cardio-vasculaire : hypertension artérielle 22/10

INTERROGATOIRE

montre que, dans les antécédents personnels de cette malade, on ne relève pas de faits particuliers, en dehors de deux grossesses et d'une gastrectomie. Mais le fait fondamental est l'existence d'une hérédité diabétique : mère décédée d'œdème aigu du poumon, aveugle par cataracte et rétinopathie diabétique. Une tante du côté maternel est également diabétique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Glycémie : 1 g.10

Fond d'oeil : exsudats et hémorragies, rétinopathie diabétique et hypertensive.

17 ceto-stéroïdes : 15,6 mg/24 h. et 15,7 mg/24 h.
(malade ménopausée)

11 ocystéroïdes : 2,3 mg/24 h. et 3,48 mg/24 h.

Rétropneumopéritoine : la Radiographie montre des surrénales assez grosses, mais non tumorales.

EVOLUTION

On décide d'intervenir et de faire en deux temps une surrénalectomie subtotale bilatérale, dans le but d'améliorer le syndrome et notamment de faire baisser la tension artérielle et d'améliorer le diabète. La surrénalectomie est faite du côté gauche : la tension artérielle chute de 20/10 à 15/6 après l'intervention. Mais déjà, le 12ème jour, elle remonte à 17/7. Le diabète est inchangé, nécessitant toujours 35 I.P.Z. La surrénale enlevée est grosse : 22 grammes, donc plus de deux fois la normale.

L'examen biologique (Docteur SORS) montre qu'elle est occupée par une hyperplasie adénomateuse diffuse. Cette hyperplasie porte avant tout sur la couche spongiocytaire dont les cellules sont chargées de corps gras. La prolifération semble macroscopiquement formée de véritables petits adénomes, mais les données histologiques ne permettent pas de retenir l'hypothèse tumorale : il s'agit bien d'une hyperplasie diffuse, localisée en quelques plages où elle donne l'impression d'une prolifération adénomateuse.

On envisage de faire dans un 2ème temps une exérèse partielle de la surrénale droite. Malheureusement, la malade s'y refuse, sort de l'hôpital et l'amélioration de la tension artérielle n'est que transitoire. En décembre 1953, les 17 c.s. sont remontés à 15 mg/24 h.

L'amaigrissement tombe jusqu'à 66,2 kgs. Une amélioration du diabète est notée. Mais ces améliorations ne resteront que transitoires si la malade continue à refuser le 2ème temps de la surrénalectomie.

OBSERVATION N° IV

(Publiée par Hurxthal et Musulin dans :
"Clinical Endocrinology" Tome I, P. 284 (43))

Il s'agit d'une femme âgée de 26 ans, et qui a été hospitalisée pour : asthénie, augmentation du poids, hirsutisme, face arrondie, céphalées et irrégularité des règles qui se termine par une aménorrhée.

Les antécédents familiaux révèlent que le père est décédé d'une maladie cardio-vasculaire, alors que le frère est mort d'une hypertension artérielle avant d'arriver à l'âge de 30 ans.

L'histoire de la maladie actuelle a commencé 5 ans avant son entrée à l'hôpital par une évolution progressive des signes pour lesquels elle a été admise. Elle a pris 9 kilos 1/2 en six semaines. En même temps, un oedème malléolaire persistait pendant deux semaines, alors que des douleurs dorsales basses, ainsi qu'au niveau des membres inférieurs, se sont développées.

EXAMEN CLINIQUE

révèle :

Poids : 62,200

Taille : 151 cm

Tension artérielle : 19/13

Rythme de galop

Face arrondie, en "pleine lune", rouge, et couverte de pilosité

Plusieurs vergetures pourpres

Fond d'oeil : négatif

EXAMEN DE LABORATOIRE

montre :

- absence de glycosurie

- Formule sanguine : G.R. : 5.300.000

Hb : 16,5 gr.

C.B. : 8.950

Poly neutro : 78 %

Lympho : 13 %

Monocytes : 9 %

Plaquette sanguines : 208.000

- Fragilité capillaire : normale

- Azotémie : 0.48 gr. o/oo

- Acide urique sérique : 54 mg o/oo
- P. sérique : 33 mg o/oo
- Cholesterol plasmatique : 2.28 gr. o/oo
- Ca sérique : 107 mg o/oo
- Phosphatase alcaline sérique : 3,6 U.B.
- Dosages hormonaux dans l'urine
 - P.S.H. : légèrement positive
 - 17 ceto-stéroïdes : 16.8 mg/24 h.
- K : 142 mg o/oo
- Cl : 100 mEq/l.
- Hyperglycémie provoquée : 0.86 - 2.43 - 2.64 - 2.16 -
1/2 h. 1h. 2 h.

R E S U L T A T S D E L A R A D I O G R A P H I E

Crâne : osteoporose

selle turcique augmentée

U.I.V. : le rein gauche est plus bas que le droit

Thorax : fracture de plusieurs côtes avec des cals vicieux

M.I. : osteoporose

T R A I T E M E N T

La malade a reçu deux séries de roentgentherapie hypophysaire totalisant 2000 r.

Comme l'état reste inchangé, on décide de pratiquer une surrénalectomie subtotale bilatérale. Au moment de l'intervention, il y a eu une syncope cardiaque, qui a nécessité un massage du cœur, et l'opération est arrêtée. Trois semaines plus tard, on réussit à pratiquer une hémisurrénalectomie bilatérale. Les surrénales apparaissent, hyperplasiques, alors que l'examen histologique reste normal.

E V O L U T I O N

Deux ans après l'intervention : l'état général est satisfaisant, excepté la T.A. qui, après quelques mois, est remontée à 18/14. En outre, le rythme de galop a disparu, la douleur dorsale et celle du niveau des membres inférieurs a diminué. Les règles sont apparues de nouveau, grâce au traitement cyclique par la progestérone.

CONCLUSION

Ce cas montre la persistance de l'hypertension artérielle, alors qu'il y a une rémission presque complète des autres signes de la maladie. Il est probable que cela est dû à une prédisposition familiale (Voir antécédents). En tout cas, le thiocyanate de K. à la dose de 6 à 9 gr. par jour réussit d'abaisser la T.A. à 14/10.

C.- RESUME DE 50 OBSERVATIONS

de la MAYO CLINIC (U.S.A.)

entre 1945 et 1952

CAS	AGE	SEXE	SURRENALECTOMIES		QUANTITE de tissu enlevé en grammes	TENSION ARTERIELLE		TRAITEMENT de rempla- cement en mg par jour	OBSERVATIONS & REMARQUES
			Date	Type		la plus basse pré-opé- ratoire	les derniers chiffres		
1	29	M	7-8-45 7 9 45 29 10 49	G.totale D.subtot D.subtot	20 6	17.5/13.5	11.3/8.2	Cortisone, 25	Rémission pour 4 ans après la 2 ^e opération en 1945 Insuffisance surrénalienne et rémission après avoir enlevé le restant hypertrophié de la Sur.É. en 1949. Légère pigmentation.
2	31	F	9-11-45 26- 1-46	D.totale G.subtotale	 4.5	22/13	19.2/9.8	-	Morte 53 jours après la seconde opération. La réaction post- opératoire existait encore. A l'autopsie : pancréatite hémorragique
3	29	F	23-11-45 2-3-46	G.totale D.subtotale	8.5 5.3	17/14	17/12	-	Morte 66 jours après la seconde opération. Réaction post- opératoire et l'hypertension existaient encore
4	39	F	8-5-46 22-5-46	G.subtotale D.subtotale	2.5 13.5	19.2/11	16.6/11	Aucun	Rémission, sauf une hypertension et sclérose coronarienne avec angine de poitrine. La surrénale, extra-adénomateuse non atrophique.
5	40	F	3-8-46 14-1-47	G.subtotale D.subtotale	6 5	17/10	15.2/9.6	Aucun	Rémission. Infection micotique de la peau, qui a été guérie.
6	21	F	2-7-47 20-8-47	G.subtotale D.totale	6.7 7.5	13.4/9.6	11.5/8	Aucun	Rémission. Rechute semblable après quatre ans. Légère pigmentation.
7	47	F	5-4-37 5-11-47	G.hémisur- rénalectomie G.subtotale D.totale	 3.5 8.1	19.8/10.4	15/10	Aucun	Rémission. Hirsutisme facial persistant
8	15	F	16-5-47 5-11-47	D.subtotale G.subtotale		14/12	12/8.2	Aucun	Peu ou pas d'amélioration. Dermatomyosite sévère
9	27	F	19-10-47 8-4-47 6-11-47	D.totale G.hémisur. G.subtotale	 5	12/10	12.4/10	-	Peu ou pas d'amélioration après les deux premières opérations Morte au moment d'une troisième opération, par une perforation du diaphragme
10	39	F	31-7-46 15-11-47	G.totale D.hémisur.	13 8	12.4/8.8	10/7	-	Morte 18 jours après la seconde opération. SCHOK, avec une throm- bophlébite ilio-fémorale gauche, s'étendant aux veines rénales. A l'autopsie : hémorragie de la surrénale droite.
11	13	M	30-7-46 21-11-47	D.totale G.subtotale	8.3 5.2	17/15	9.6/7	Cortisone (dose inconnue)	Rémission. Rechute après trois ans. Nouvelle rémission après avoir enlevé 9 gr. du fragment hypertrophique restant de la surrénale gauche.
12	33	F	14-5-48 7-10-48	D.subtotale G.totale	4 14	17/12	13/8.5	Aucun	Rémission. Grossesse en Novembre 1951

CAS	AGE	SEXE	SURRENALECTOMIES		QUANTITE de tissu entôvé en grammes	TENSION ARTERIELLE		TRAITEMENT de rempla- cement en mg. par jour	OBSERVATIONS & REMARQUES
			Date	Type		la plus basse pré- opérat.	les derniers chiffres		
13	33	F	11-8-48 10-11-48	D.totale G.subtotale	9.5 7	14.6/9.6	14.8	-	Morte d'une septicémie 34 jours après la seconde opération Une réaction postopératoire tardive sévère.
14	29	F	4-12-48	G.subtotale	3.4	17/12	9.4/8.2	Aucun	Rémission sauf pour l'ostéoporose
15	36	F	12-3-49 27-5-49 24-6-49	D.subtotale G.subtotale D.totale	- 1.8 -	15.5/11	15/10	Aucun	Rémission, sauf une hypertension. Excision d'un kyste der- moïde et plusieurs kystes folliculaires de l'ovaire gauche 28 mois après la dernière surrénalectomie.
16	33	F	2-8-49	D.totale	7.2	18/12	15.4/12.6	Aucun	Rémission, sauf une hypertension. Surrénalectomie gauche pratiquée ailleurs en 1946. Légère pigmentation.
17	16	F	18-6-49 24-9-49	D.totale G.totale	- 8.5	12.6/9	9.6/7	Aucun	Rémission
18	32	F	23-2-49 13-10-49	G.subtotale D.totale	9 8.5	15.4/12	12/8.5	Aucun	Rémission, puis rechute 11 mois après la surrénalectomie subtotale. Rémission après radiothérapie de l'hypophyse.
19	30	F	28-7-49 29-10-49	G.subtotale D.totale	12 -	23.6/15.6	12/8	Aucun	Mort chez lui deux mois après la seconde intervention Alors qu'un début de rémission s'est manifesté. Les causes de la mort sont inconnues, mais probablement une insuffisance surrénaliennne.
20	50	M	23-7-49 13-12-49	D.subtotale G.totale	6.2 10.8	17/10.8	11/7	Aucun	Rémission en Juin 1950. Suicide en Juillet 1951
21	32	F	12-3-49 1-4-50	D.subtotale G.subtotale	4 2.6	16/10	12.6/8.4	Aucun	Rémission. Une grossesse normale
22	16	F	18-3-50 24-6-50	D.subtotale G.totale	6.5 11	13/8.8	11.2/7	Aucun.	Rémission. Légère pigmentation
23	34	M	17-8-50	G.subtotale	15.5	15/12	11.2/8.4	Cortisone, 25 D O C A 6	Rémission. Légère pigmentation. Irradiation d'une tumeur hypophysaire.
24	28	F	22-8-50 5-9-50	G.subtotale D.totale	7.5 9.1	14/10.5	12/9	Cortisone 18.75 D O C A 4	Rémission. Pigmentation marquée.
25	18	M	3-9-49 14-9-50	D.subtotale G.totale	5.5 -	15/12	13/10	Aucun	Rémission, sauf une légère hypertension.
26	35	F	31-5-50 16-8-50 6-10-50	G.hemisur. D.totale G.subtotale	3.3 7.2 2.9	16/10	11/7	Cortisone 25 D O C A 4	Rémission; légère pigmentation. La psychose persiste après la surrénalectomie subtotale, qui est d'ailleurs améliorée après électrochoc.

CAS	AGE	SEXE	SURRENALECTOMIES		QUANTITE tissu enlevé en gr.	TENSION ARTERIELLE		TRAITEMENT de rempla- cement en mg par jour	OBSERVATIONS & REMARQUES
			Date	Type		la plus basse pré- opérat.	les der- niers chiffres		
27	32	F	5-8-50 17-10-50	G.subtot. D.totale	6.2 8	16.5/10	8.4/7.2	Cortisone 50 D O C A 6	Rémission
28	22	M	6-12-49	G.subtot.	9.5	18/12	12.2/7.0	Cortisone 25 (de temps en temps)	Rémission
29	34	F	16-12-50 30-12-50	D.subtot. G.totale	6.5 8.0	17/11	13/8	Cortisone 50 (par semaine)	Rémission. Tuberculose pulmonaire active, qui guérit.
30	33	F	18-1-51 1-2-51	G.subtot. G.totale	8.4 12.8	19/11	13.5/8.8	Aucun	Rémission
31	58	F	28-11-50 6 - 2-51	G.subtot. D.totale	5 6.4	17/9	16.8/9.8	Cortisone 37.5	Rémission, sauf légère hypertension
32	44	F	11-1-51 13-2-51	G.subtotale D.totale	6.6 6.7	14.2/10.4	11.2/8.2	Aucun	Rémission
33	30	M	2-3-51 15-3-51	G.subtotale D.totale	11 11.8	15.4/10.2	11.2/7.6	Cortisone 25 D O C A 4	Rémission. Légère pigmentation. Pancréatite aiguë six semaines après la seconde intervention.
34	40	M	15-5-51 4-6-51	G.subtotale D.totale	6.7 9.1	15/10.8	12/8.4	Aucun	Rémission. Pigmentation marquée.
35	44	F	26-5-51 12-6-51	G.subtotale D.totale	3.3 8.3	16/9	10.2/7.8	Aucun	Rémission. Légère pigmentation.
36	17	M	14-6-51 29-6-51	G.subtotale D.totale	2.8 3.7	12.4/8.8	8.8/6.2	Cortisone 12.5 D O C A 4	Rémission. Insuffisance surrénalienne aiguë précipitée par une fracture de la clavicule. Légère pigmentation.
37	30	F	17-7-51 31-7-51	G.subtotale D.totale	5.5 7.1	20/10	15/11	Aucun	Rémission en dehors de l'hypertension
38	32	F	26-7-51 9-8-51	G.subtotale D.totale (+Nephrectomie G)	6.8 10.7	19/16	10.4/7.4	Aucun	Rémission
39	27	F	4-8-51 14-8-51	D.subtotale G.totale	4 9.4	14/10	11.8/7.8	Aucun	Rémission
40	38	M	5-5-48 27-8-51	D.subtotale G.subtotale	- 6.7	12/8	10.4/7.4	Cortisone 12.5	Rémission. Légère insuffisance rénale

CAS	AGE	SEXE	SURRENALECTOMIES		QUANTITE de tissu enlevé en gr.	TENSION ARTERIELLE		TRAITEMENT de remplace- ment (en mg) par jour.	OBSERVATIONS & REMARQUES
			Date	Type		la plus basse pré- opér.	les der- niers chiffres		
41	42	M.	22-9-51 4-10-51	G.subtot. D.totale	5.7 5	18/10.5	13/7	Cortisone 25 D O C A 2	Evidence d'une rémission lors du décès. Tumeur intra-sel- laire ou para-sellaire sous radiothérapie
42	42	F.	29-9-51 11-10-51	D.subtot. G.totale	4.4 8.5	19/12.4	18/12	Cortisone 25	Rémission. Mort d'une hypertension avec coronarite 4 mois après l'opération.
43	39	F.	7-9-51 18-10-51	G.subtot. D.totale	-	18/11.5	12.6/9	-	Mort 27 jours après l'opération d'un infarctus du myocarde avec insuffisance surrénale aiguë. Elle avait un diabète, qui nécessitait de l'insuline.
44	39	F.	17-11-51 29-11-51	D.subtot. L.totale	4.5 7.1	17.6/12	14.6/10	Aucun	Rémission en dehors de l'hypertension
45	41	F.	17-11-51 29-11-51	G.subtot. D.totale	5.5 11	15/11	15/10	Cortisone 25 D O C A 4	Rémission en dehors de l'hypertension
46	23	F.	4-12-51	G.subtot. D.totale	5.2 7.4	17.6/11.8	12/9	Cortisone 25 D O C A 4	Début de rémission lorsque décédée. La radiothérapie pré- opératoire a eu un échec. Pigmentation marquée.
47	25	F.	15-11-51 10-1-52	G.subtot. D.totale	4.5 7.1	12/8	9.8/7.2	Cortisone 25	Début de rémission lorsque décédée
48	32	F.	2-2-52	D.totale G.subtot.	9.4 8.1	15.6/11.4	14/9	Cortisone 25 D O C A 4	Début de rémission lorsque décédée
49	37	F.	7-2-52	G.totale D.subtotale	10.7 9.9	21.2/14	17.6/12.4	Cortisone 25	Début de rémission en dehors de l'hypertension lorsque décédé
50	43	F.	19-2-52	G.totale D.subtotale	5.2 6.5	22/15	16/10	Cortisone 15	Début de rémission en dehors de l'hypertension et de l'ostéoporose lorsque décédée.

CONCLUSIONS

La surrenalectomie bilatérale, qu'elle soit partielle ou totale, est la plus récente et la plus radicale des méthodes utilisées dans le traitement des hypercorticismes non tumoraux.

Les hypercorticismes liés à l'hyperplasie bilatérale des surrénales réalisent le tableau de la maladie de CUSHING classique dans leur forme complète, mais souvent des aspects plus dégradés et dissociés; la fréquence de l'hyperplasie simple est bien supérieure à celle des tumeurs (5 cas pour une tumeur environ).

Le diagnostic entre hyperplasie et tumeur nécessite : une étude clinique et biologique complète, la pratique systématique du pneumo-rétro-péritoine, l'épreuve de la cortisone enfin, qui, bien qu'elle n'ait pas la valeur absolue qu'elle a dans l'hyperplasie congénitale avec virilisation, garde un intérêt certain; néanmoins, toutes ces méthodes n'apportent pas toujours la certitude et la lobotomie a seule une valeur absolue.

Le traitement chirurgical sera réservé aux formes d'emblée malignes, soit par la rapidité de leur évolution, soit par l'intensité de certains signes, tels l'hypertension artérielle; dans tous les autres cas, et en particulier dans les hypercorticismes dissociés ou atténués, apparaissant dans la période post-pubertaire, il faut d'abord essayer le traitement médical (régime), et surtout la radiothérapie hypophysaire à hautes doses, qui a donné assez souvent des guérisons définitives.

Le traitement chirurgical consiste à exciser la majeure partie du tissu glandulaire hypersecrétant; il comporte donc a priori deux dangers :

- l'un d'être trop timide; la quantité de cortex ménagée reste trop importante et l'amélioration est insuffisante ou transitoire.
- l'autre d'avoir pratiqué une exérèse trop large qui va conditionner une insuffisance surrénale chronique.

On connaît la difficulté de fixer les limites de l'exérèse.

Nous avons exposé les différentes attitudes; les plus récentes, tendant à préférer, chaque fois que le syndrome est grave et évolutif, la surrénalectomie bilatérale totale.

Nos résultats personnels, confirmant d'autres statistiques, montrent l'intérêt d'interventions en deux temps, ménageant habituellement 10 à 20 % de la totalité du tissu surrénalien.

Cette chirurgie d'exérèse est devenue possible grâce à un traitement ~~pré~~, ~~par~~ postopératoire minutieux, associant aux hormones le maintien de l'équilibre hydroélectrique; ces modalités sont actuellement bien fixées; néanmoins, un certain nombre d'incidents et d'accidents peuvent toujours s'observer.

La mort rapide dans les heures qui suivent l'intervention où le choc végétatif semble tenir autant d'importance que l'insuffisance surrénale aiguë.

L'insuffisance surrénale secondaire nécessitant un traitement d'entretien continu par la cortisone et parfois les minéralo-corticoïdes.

Nous avons insisté surtout sur les syndrômes retardés, dont les signes sont très différents des signes classiques de l'insuffisance corticale : fièvre, arthralgies, manifestations cutanées, signes digestifs; ils sont pourtant influencés par la cortisone.

Les résultats sont, dans l'ensemble, très satisfaisants.

Tous les signes de la maladie sont influencés rapidement et complètement, sauf deux :

- 1) - L'hypertension artérielle, qui peut persister, comme elle peut persister après ablation d'un phéochromosytome.
- 2) - L'ostéoporose, qui peut mettre des années à se réparer.

Malheureusement, à distance, les rechutes sont relativement fréquentes, traduisant la persistance d'une hyperstimulation hypophysaire venant agir sur des moignons surrénaliens trop importants; ces rechutes parfois précoces doivent être guettées par des examens successifs cliniques et biologiques.

Elles peuvent nécessiter, soit la radiothérapie
hypophysaire,
soit une réintervention.

C'est leur fréquence qui, actuellement, fait
préférer à SPRAGUE et à son Ecole, la surrénalectomie totale,
aux interventions partielles.

Il est encore prématuré, à notre avis, d'en faire
une règle de conduite, car la surrénalectomie partielle
bilatérale, surtout si elle est associée à la radiothérapie
hypophysaire, n'a pas encore démerité, d'après nos observa-
tions personnelles.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le RECTEUR

DE L'ACADEMIE DE PARIS :

J. SARRAILH

VU :
Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE
de PARIS :

Léon BINET

VU :
Le PRESIDENT de la THESE :

Guy LAROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ① ABBOTT (W.E.), MACK JEFFERIES (W.), LEVEY (S.), KRIEGER (H).
Total bilatéral adrenalectomy for adrenal cortical
hyperfunction
J.A.M.A., Nov.1954, 156, 1168-1171

- ② ALBEAUX-FERNET (M.)
Syndrome de CUSHING - Encyclopédie médico-chirur-
gicale - Glandes endocrines, 1949, 10023B.

- ③ ALBRIGHT (F.)
CUSHING's Syndrome - Harvey Lectures series,
1942-1943, 38, 123-126

- ④ ANDERSON (E.), HAYMAKER (W.)
L'hormone cortico-surrénale dans le sang et les
urines de malades atteints de Syndrome de CUSHING.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Juin 1938, 38, 610-613

- ⑤ ARNER (B.), LUFT (R.), OLIVECRONA (H.), SJÖGREN (B.)
Successful treatment of CUSHING's Syndrome by
electrocoagulation of hypophysis
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.
1953, 13, 1101

- ⑥ AZERAD (E.), JAYLE (M.F.), BAULIEU (E.)
L'intérêt de l'exploration polystéroïdique urinaire
(A propos de deux cas d'hypercofticisme)
La Presse Médicale, 1954, 62, 47

- ⑦ BENARD (H.), RAMBERT (P.), HORN (A.)
Les dosages hormonaux dans les syndromes d'hyper-
fonctionnement du cortex surrénal
Annales d'Endocrinologie, 1952, 13, 286

- ⑧ BENARD (H.), RAMBERT (P.), HORN (A.), TISSIER (M.), ROISIN (R.)
Tumeur maligne du cortex surrénal et Syndrome de CUSHING
Bull. Soc. Med. Hôp. PARIS, 1950, 66, 306
- ⑨ BENARD (H.), RAMBERT (P.), TISSIER (M.)
Maladie de CUSHING et lésions hypophysaires
La Sem. des Hôp. de PARIS, 1947, 23, 1326.
- ⑩ BRICAIRE (H.), MATHIEU de FOSSEY (B.)
Revue annuelle d'endocrinologie -
La Revue du Praticien, 1953, 18, 1261.
- ⑪ BROSTER (L.R.), VINES (H.W.)
The adrenal Cortex - A Surgical and pathological Studies - 1933
- ⑫ CAHIL (G.F.)
Tumeurs hormonales de la surrénale
Surgery, Août 1944, 16, 233-265
- ⑬ COELHO (E.), DA COSTA (J.F.)
La Pathologie surrénale du Syndrome de CUSHING
La Sem. des Hôp., PARIS, Sept. 1950, 26, 3150.
- ⑭ CUSHING (H.)
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations,
Bull. of John HOPKIN's Hospital, 1932, 50, 137-195
- ⑮ DE COURCY (C.), DE COURCY (J.L.)
Essential hypertension, with treatement by bilateral subtotal adrenalectomy
The American Journal of Surgery, Août 1934, 25, 324
- ⑯ DECOURT (J.)
Hypersurrénalisme cortical
Encyclopédie médico-chirurgicale, Glandes Endocrines, 1954, 10015 B¹⁰

- (17) DECOURT (J.), CANIVET (J.), BERTHAUX (P.)
Maladie de CUSHING : action de la radiothérapie hypophysaire, en particulier sur l'hypertension artérielle
Annales d'Endocrinologie, 1949, 10, 556-561
- (18) DECOURT (J.), BRAULT (A.), BASTIN (R.)
Les troubles de la régulation hydrochlorurée dans la maladie de CUSHING
Bull. Soc. Méd. Hôp. PARIS, 1943, 15-16, 192-194
- (19) DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.), MICHARD (J.), DOUMIC (J.M.)
Obésité para-pubertaire du type CUSHING; Action de la Roentgenthérapie hypophysaire
Bull. Soc. Méd. Hôp. PARIS, 1953, 665.
- (20) DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.), MICHARD (J.P.), BAULIEU (E.)
Problèmes actuels concernant la maladie de CUSHING
(A propos de six observations).
La Sem. des Hôpitaux, PARIS, 1954, 30, 2001.
- (21) DECOURT (J.), RUBENS-DUVAL, GRUNER (J.), GUILLEMIN (J.), CIVATTE (J.)
Documents anatomo-pathologiques provenant des trois cas de maladie de CUSHING.
La Sem. Hôp. PARIS, 1954, 30, 2019
- (22) DECOURT (J.), JAYLE (M.F.) et collab.
Modifications des stéroïdes urinaires après administration de Cortisone et d'A.C.T.H.
(Réunion des Endocrinologues de langue française, PARIS, 3 Juillet 1951)
La Presse Médicale, Dec.1951, 59, N°78
- (23) DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), HENRY(R.), LOUCHART (J.)
La Cortisone dans les traitements des hyperplasies surrénales congénitales
La Presse Médicale, 1953, 61, 310
- (24) DECOURT (L.)
Syndrome de CUSHING. Resultados cirurgicos em 3 casos
Arg.Brasil de Edocrin.1953,3,53

- (25) DEVIS (R.)
Méthodes et applications cliniques du fonctionnement chromatographique des stéroïdes urinaires.
Réunion des Endocrinologistes de langue française
MASSON, Edit. 1951, 187-216
- (26) FONTAINE (R.), STOLL (G.), TRAUXX (P.)
L'influence des surrénalectomies partielles sur la rétention urinaire des 17-ceto-stéroïdes chez l'homme;
Annales Endocrino. 1953, 14, 277-292
- (27) FONTAINE (R.), FRANCK (P.), STOLL (G.) -
La Chirurgie des Surrénales,
PARIS, MASSON, Edit. 1950.
- (28) FORBES (A.P.), ALBRIGHT (F.)
A comparison of the 17 c.s. excretion in CUSHING's Syndrome, associated with adrenal tumor and with adrenal hyperplasia
Journal of Clinical Endocrinology, 1951, 2, 26 - 35
- (29) FORTNEY (A.C.)
Medical management of bilateral adrenalectomised patients
Journal Lancet, Janv. 1952, 72, 15-16
- (30) GARDNER, MIGEON
Le diagnostic des tumeurs virilisantes du Cortex surrénalien. Effet de la cortisone sur les stéroïdes urinaires.
How. Ped. Acta. 1953, 6, 465
- (31) GARNICH (M.T.)
CUSHING's Syndrome : Clinical and pathological investigations of 9 verified cases, and review of the literature on 91 additional cases
Thèse 1949, University of MINNESOTA (U.S.A.)

- (32) GASTINEAU (C.G.), LOGAN (G.B.), ALBERT (A.), MASON (H.L.)
Use of cortisone for congenital adrenal hyperplasia
in the male; Report of a case
Ibid. 1953, 13, 734
- (33) GILBERT-DREYFUS
Les problèmes de la Maladie de CUSHING
La Sem. des Hôp. PARIS, 1949, 25, 1647
- (34) GILBERT-DREYFUS et ZARA (M.)
L'hypercorticisme de l'adulte
La Sem. Hôp. PARIS, 1951, 27, 1375.
- (35) GRAVELEAU (J.)
Pathologie du cortex surrénal; Le Syndrome de CUSHING
Syndrome d'hyperfonctionnement cortico-surrénalien
Thèse PARIS, 1949
- (36) GRAY (C.)
Etude de l'excrétion des stéroïdes cortico-surrénaux
et de leur métabolisme à l'état pathologique -
Annales d'Endocrinologie, 1953, 14, 869
- (37) GRAY (C.)
Méthode de détermination semi-quantitative des
stéroïdes cortico-surrénaux par chromatographie
sur papier
Annales d'Endocrinologie, 1953, 14, 865
- (38) HARRISON et THORN
Bilateral totale adrenalectomy in malignant hy-
pertension and chronic nephritis
Journal of Urology, 67, 405-415
- (39) HEINBECKER (P.)
Pathogenesis of CUSHING's Syndrome
American Journal of Medicine, 1944, 23, 225
- (40) HEINBECKER (P.)
CUSHING's Syndrome - Annal Surg. 1946, 124, 252-261

- (49) JAYLE (M.F.), DECOURT (J.), MICHARD (J.P.), BAULIEU (E.)
La perfusion intra-veineuse d'A.C.T.H., test d'exploration biochimique de la cortico-surrénale
Annales d'Endocrinologie, 1953, 14, 886
- (50) JAYLE (M.F.), BAULIEU (E.), GONZALES-FLORES (L.)
Les 17 ceto-stéroïdes conjugués urinaires; nature et fractionnement
Les Annales d'Endocrinologie, 1953, 14, 642-646
- (51) JAYLE (M.F.), DESGREZ (P.), SERPICELLI (J.), ROZEG (J.)
Dosage des corticoïdes urinaires après hydrolyse biologique
Les Annales d'Endocrinologie, 1953, 14, 877-885
- (52) JAYLE (M.F.), CREPY (O.)
Dosage des glycuronides des 3 stéroïdes et de pregnandiol
Annales de Biologie clinique, 1954, 12, 108
- (53) JUSTIN-BESANCON (L.), KLOTZ (H.P.), CONTAMIN, VILLIAUMEY (J.)
Etude clinique, biologique et anatomique d'un cas de Syndrome de CUSHING
La Sem. des Hôp. PARIS, 1951, 27, 3825
- (54) KEPLER (E.J.), LOCK (W.)
Chronic adrenal hyperfunction
Textbook of Endocrinology, SAUNDERS C°, 1950
- (55) KLOTZ (H.P.), AVRIL (J.)
Les hypercorticismes surrénaliens d'origine hypothalamique
Annales d'Endocrinologie, 1953, 14, 293-302
- (56) KLOTZ (H.P.), AVRIL (J.)
Particularités étiologiques et évolutives des obésités hypercortico-surrénales non tumorales
La Sem. des Hôpt. PARIS, 1955, 8, 421
- (57) KEPLER, SPRAGUE (R.G.), MASON (H.L.), POWER (M.H.)
The pathologic physiology of Adrenal Cortical tumors and CUSHING's Syndrome - Recent progress in Hormone

(58)

KNOWLTON (A.)

CUSHING's Syndrome

Bull. of N.Y. Academy of Medicine, 1953, 29, 441

(59)

KUPPERMAN (H.), BERNSTEIN (A.), FORBES (A.) COPE (O.)

ALBRIGHT (F.)

Remission of CUSHING's Syndrom after bilateral
hemi-adrenalectomy

Journal of Clinical Endocrinology and metabolisme

1953, 13, 154-164

(60)

LAFARGUE

Etudes expérimentales de l'irradiation à faible
dose des glandes surrénales, 1952

(61)

LAGUEUR (G.L.)

Pituitary changes in disease of the adrenal Cortex

The American Journal of Pathology, 1951, 27, 707

(62)

LAROCHE (Cl.)

Syndromes d'hypercorticisme

Revue du Praticien, 1952, 2, 1007

(63)

LERNER (J.)

A propos d'un syndrome de CUSHING traité avec suc-
cès par surrénalectomie subtotale bilatérale

Etude chimique et biologique, Thèse PARIS, Nov. 1954

(64)

LEWIS (R.), WILKINS (L.)

The effect of A.C.T.H. in congenital adrenal
hyperplasia with virilisme and in CUSHING's
Syndrome treatated with Methyl testostérone

Journal of Clinical Investigations, 1949, 28, 394

(65)

LIDDLE (G.W.), ISLAND (D.), PINERET (A.P.), FORSHAM (P.H.)

Factors enhancing response of human adrenal to
A.C.T.H. : is there adrenal growth factor ?

Journal of Clinical Endocrinology and Métabolisme
1954, 14, 839

(66)

LISSEY (H.)

Hypophysectomy in CUSHING's disease

Journal of Nervous and mental disease, 1944, 99, 727

- (67) LUFT (R.), OLIVECRONA (H.)
Experiences with hypophysectomy in man
Journal of Neuro Surgery, 1953, 10, 301-318
- (68) LUFT (R.)
Le traitement du Syn drome de CUSHING
Acta Medica. Scand. 1946, 124, fasc.3, 227
- (69) LUKENS (F.D.W.)
Adrenalectomy in man
The Josiah Macy Journal, Foundation pub.N.Y.1953
- (70) LYONS (C.), HOLLEY (H.L.)
Total adrenalectomy for malignant hypertension
American Surgeon, Sept.1952, 861
- (71) MIGEON (C.J.), GARDNER (L.I.)
Urinary estrogens (mesured flurametrically and biologically) in adreno-corticisme : Influence of Cortisone, compound F, Compound B, and A.C.T.H.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolisme, 1952, 12, 1513
- (72) PLOTZ (C.M.), KNOWLTON (A.I.), RAGAN (C.)
The natural story of CUSHING's Syndrome
The American Journal of Medecine, 1952, 13, 597
- (73) POND (M.H.)
17 C.S. fractionnation studies by a microchromatographic technic in endocrines disorders
Journal of Endocrinology, 1954, 10, 202-211
- (74) POUTASSE (E.F.), MAC CULLAGH (E.P.)
CUSHING's Syndrome
Journal of Urology, 1952, 68, 779
- (75) POUTASSE (E.F.), HIGGINS (C.C.)
Surgery of Adrenal gland for CUSHING's Syndrome (Cleveland Clinic)
Journal of Urology, 1953, 70, 129

- (76) PRIESTLEY (J.T.), SPRAGUE (R.G.), WALTERS (W.), SALASSA (R.M.)
Subtotal adrenalectomy for CUSHING's Syndrome;
Preliminary report of 29 cases (Mayo-Clinic)
Annals of Surgery, 1951, 134, 464-475
- (77) REIFENSTEIN Jr (E.I.), ALBRIGHT (F.)
The metabolic effect of steroid hormones in osteoporosis
Journal of Clinical investigations, 1947, 26, 24
- (78) SILVERSTEIN (J.), RIVER (L.), TOPE (J.W.)
Bilateral one stage adrenalectomy
American Journal of Surgery, 1953, 86, 208
- (79) SPRAGUE (R.G.), KVALE (W.), PRIESTLEY (J.T.)
Management of certain hyperfunctioning lesions of the adrenal Cortex and medula
J.A.M.A., 1953, 151, 629
- (80) SPRAGUE (R.G.)
CUSHING's Syndrome with special reference to bilateral adrenalectomy
Proceedings of the Royal Society of Medicine of LONDON, 1953, 46, 1070.
- (81) STEANINI
Contributions à l'étude des indications et des résultats des surrénalectomies d'après 73 opérations
Thèse, STRASBOURG, 1948.
- (82) STUART MASON (A.), MORRIS (C.J.O.R.)
Congenital adrenocortical hyperplasia -
Journal Lancet 1953, N°6751, 116
- (83) SYDNOR (K.L.), SAYERS (G.), BROWN (H.), TAYLER (F.H.)
Studies on blood A.C.T.H. in man
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1953, 13, 891
- (84) THORN (G.W.) and others
Clinical studies on bilateral complete adrenalectomy in patients with severe hypertensive vascular disease
Annals int.Med.Nov.1952, 37, 972-1005

⑧5) TURIAF (J.), ZIZINE (L.)

Utilisation de la cortisone pour le diagnostic et pour le traitement des états d'hypercorticisme

La Revue du Praticien, 1954, 32, 3041

⑧6) WALTERS (W.), SPRAGUE (R.G.)

Hyperfunctioning tumors of the adrenal Cortex
Studies of 9 cases

J.A.M.A., 1949, 141, 653

⑧7) WALTERS (W.)

Subtotal adrenalectomy for CUSHING's Syndrome
(46 cas de Mayo-Clinic)

Archives of Surgery, 1953, 46, 244-252

⑧8) WILKINS (L.), LEWIS (R.A.), KLEIN (R.), ROSEMBERG (R.)

The suppression of androgene secretion by Cortisone
in a case of a congenital adrenal hyperplasia

Bull. John'Hopkins Hosp. 1950, 86, 249

⑧9) WILKINS (L.), LEWIS (R.A.)

The effect of A.C.T.H. in congenital adrenal hyperplasia with virilisme, and in CUSHING's Syndrome treated with methyl testostérone

Journal of Clinical investigations, 1949, 28, 394

⑨0) WILLIAMS (R.H.)

Hyperadrenocorticism,

American Journal of Medecine, 1951, 10, 612

⑨1) WOLFERTH (C.C.)

Adrenalectomy in relation to hypertension

Stud. Coll. Phys. PHILADELPHIE, 19, 135-144

⑨2) WOLFERTH (C.C.), JEFFERS (W.A.), ZINTEL (H.A.), HAFKENSCTEL(S.H.)
HILLS (A.G.)

Effects of subtotal adrenalectomy alone and combined with sympathectomy upon the blood pressure levels and complications of severe arterial hypertension

Americ. Pract. 1953, 4, 484

- ⑨③ VENNING (E.H.), PATEL (C.J.), MAC CALF (F.), BROWN (S.L.)
Effects of Cortisone on the excretion of 17 c.s.
in adrenal tumors
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolisme
1952, 12, 1409
- ⑨④ YOUNG
Supraadrenal surgery -
Surgery Gyn. and Obst. 1936, 63, 179-188
- ⑨⑤ DONOVAN (H.), CROOKE (A.L.)
Discussion on the surgery of the adrenal Cortex
Proceedings of the Royal Society of Medecine,
1954, 47, 999
- ⑨⑥ RIVERON (J.)
La puberté précoce chez le garçon (A propos de
10 cas rapportés)
Thèse PARIS, 1951.
- ⑨⑦ ALBEAUX-FERNET
Endocrinologie du médecin praticien,
MASSON, Edit.1955
- ⑨⑧ DEBEYRE (J.), MATHIS (P.)
Technique de la surrénalectomie totale bilaté-
rale dans les métastases osseuses de cancer
glandulaire
La Presse Médicale, 5 Mars 1955, p.341
- ⑨⑨ WILKINS (L.)
The diagnosis and treatement of endocrine di-
sorders in childhood and adolescence
CH.THOMAS, Edit. 1950.
-

